

Novembre 2006

# *La prise en charge*

## **et le traitement**

**des personnes co-infectées  
par les virus de l'immunodéficience  
humaine (VIH)  
et de l'hépatite C (VHC)**

● Guide pour  
les professionnels  
de la santé du Québec

Québec 



*La prise en charge*  
**et le traitement**

**des personnes co-infectées  
par les virus de l'immunodéficience  
humaine (VIH)  
et de l'hépatite C (VHC)**

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

**Santé  
et Services sociaux**

**Québec** 

Édition produite par :

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

Ce document s'adresse uniquement aux intervenants du réseau québécois de la santé et des services sociaux qui peuvent le consulter sur les sites suivants : <http://intranetreseau.rtss.qc.ca> et [www.msss.gouv.qc.ca](http://www.msss.gouv.qc.ca) section **Documentation**, rubrique **Publications** ou en obtenir un exemplaire auprès du responsable de la diffusion de leur agence de la santé et des services sociaux.

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

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2006

Bibliothèque nationale du Canada, 2006

ISBN 2-550-47213-6 (version imprimée)

ISBN 2-550-47214-4 (version PDF)

Toute reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée, à condition que la source soit mentionnée.

© Gouvernement du Québec, 2006

## COMITÉ DE RÉDACTION

### **D<sup>r</sup> Jean-Guy Baril**

*Médecin*

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

### **D<sup>r</sup> Pierre Côté**

*Médecin*

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

### **M<sup>me</sup> Marie-Nicole Hébert**

*Agente de recherche et de planification*

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

### **D<sup>re</sup> Marina Klein**

*Interniste infectiologue*

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

### **D<sup>r</sup> Richard Lalonde**

*Interniste infectiologue*

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

Secrétariat

### **M. Jérémie Tapiero**

*Rechercheur documentaliste*

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

### **D<sup>r</sup> Marc Poliquin**

*Gastro-entérologue*

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

### **D<sup>re</sup> Danielle Rouleau**

*Microbiologiste infectiologue*

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

### **M<sup>me</sup> Rachel Therrien**

*Pharmacienne*

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

### **D<sup>re</sup> Sylvie Vézina**

*Médecin*

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

### **D<sup>r</sup> Bernard Willems**

*Hépatologue*

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

## MEMBRES DU COMITÉ CONSULTATIF SUR LA PRISE EN CHARGE CLINIQUE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

### **D<sup>r</sup> Jean-Guy Baril**

*Médecin*

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

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

### **D<sup>r</sup> Pierre Côté**

*Médecin*

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

### **D<sup>r</sup> Harold Dion**

*Médecin*

Président du conseil d'administration du Collège  
québécois des médecins de famille  
Clinique médicale L'Actuel, Montréal

### **M<sup>me</sup> Marie-Nicole Hébert**

*Agente de recherche et de planification*

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

### **D<sup>r</sup> Patrice Junod**

*Médecin*

Clinique médicale du Quartier Latin, Montréal

### **D<sup>r</sup> Richard Lalonde**

*Interniste infectiologue*

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

### **D<sup>r</sup> Normand Lapointe**

*Pédiatre et immunologue*

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

### **M. Dominic Lévesque**

*Infirmier*

Comité des personnes atteintes du VIH du Québec  
(CPAVIH), Montréal

### **D<sup>r</sup> Alain Piché**

*Microbiologiste infectiologue*

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

### **M<sup>me</sup> Lyse Pinault**

*Directrice générale*

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

### **D<sup>re</sup> Danielle Rouleau**

*Microbiologiste infectiologue*

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

### **M<sup>me</sup> Rachel Therrien**

*Pharmacienne*

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

### **D<sup>re</sup> Cécile Tremblay**

*Microbiologiste infectiologue*

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

### **D<sup>r</sup> Benoît Trottier**

*Médecin*

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

### **D<sup>re</sup> Sylvie Trottier**

*Microbiologiste infectiologue*

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

### **D<sup>r</sup> Chris Tsoukas**

*Interniste immunologue*

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

# Table des matières

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>7</b>
<b>ÉPIDÉMIOLOGIE</b> .....	<b>8</b>
<b>HISTOIRE NATURELLE</b> .....	<b>9</b>
<i>Infection par le VIH</i> .....	9
<i>Hépatite C</i> .....	9
<i>Co-infection VIH/VHC</i> .....	10
<b>LES TESTS ET LEUR INTERPRÉTATION</b> .....	<b>11</b>
<i>Le diagnostic de la co-infection</i> .....	11
<i>Le bilan d'évaluation de la personne co-infectée par les virus VHC et VIH</i> .....	11
<i>Le suivi de la personne co-infectée avant le traitement</i> .....	17
<i>Les signes d'alarme de la maladie</i> .....	17
<i>La vaccination</i> .....	18
<i>Autres aspects du suivi de la personne co-infectée</i> .....	19
<b>TRAITEMENT DE L'INFECTION PAR LE VIH</b> .....	<b>20</b>
<i>Quand traiter le VIH ?</i> .....	20
<i>Hépatotoxicité reliée aux agents antirétroviraux</i> .....	21
<i>Agents antirétroviraux spécifiques</i> .....	22
<i>Reconstitution immunitaire</i> .....	24
<i>Métabolisme des antirétroviraux</i> .....	25
<b>TRAITEMENT DE L'HÉPATITE C</b> .....	<b>25</b>
<i>Indications de traitement de l'hépatite C</i> .....	25
<i>Quelle infection traiter en premier lieu ?</i> .....	27
<i>Médicaments antirétroviraux contre-indiqués durant le traitement de l'hépatite C</i> .....	27
<i>Le traitement de l'infection de l'hépatite C</i> .....	27
<i>Comment et quand évaluer la réponse au traitement ?</i> .....	29
<i>Suivi proposé au départ et pendant le traitement</i> .....	30
<i>Conduite thérapeutique à tenir face aux complications et effets secondaires associés au traitement de l'hépatite C dans le contexte de la co-infection</i> .....	32
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>37</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>39</b>



## **Introduction**

L'infection concomitante par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et par celui de l'hépatite C (VHC) constitue un problème complexe et fréquent. L'introduction en 1996 de traitement antirétroviral hautement actif a permis une amélioration notable de la survie des personnes porteuses du VIH. Ces traitements ont conduit à ce que les complications tardives de l'hépatite C deviennent des causes importantes de morbidité et de mortalité chez ces personnes.

Les interactions au niveau de la pathogenèse, la complexité de la prise en charge clinique et du traitement de ces deux infections représentent un défi pour les cliniciens et pour le système de santé.

Ce document est un guide pratique de traitement de l'hépatite C chez les personnes adultes co-infectées par le VIH. Il vise à favoriser leur suivi optimal et leur prise en charge globale par des équipes multidisciplinaires.



## Épidémiologie

Parmi les personnes porteuses du VIH, environ 25 % sont co-infectées par le VHC au Canada <sup>1</sup> puisque les deux virus partagent certains de leurs modes de transmission. La co-infection VIH-VHC se concentre principalement dans le groupe des utilisateurs de drogues injectables (UDI) et dans celui des hémophiles ayant été contaminés avant 1990. Le VHC est environ dix fois plus transmissible que le VIH par exposition percutanée à des aiguilles contaminées <sup>2</sup>. La transmission de l'un ou l'autre de ces virus est fréquente en cas de transfusion de produits sanguins ou d'usage de facteurs de coagulation, comme en témoigne la grande prévalence de co-infection observée chez les hémophiles avant la mise en place de criblage universel des dons de sang <sup>3,4</sup>. Le risque de transmission d'une infection au VIH à la suite d'une seule relation sexuelle à haut risque non protégée est estimé de 0,5 à 3 % <sup>5</sup>. La transmission sexuelle du VHC est rare <sup>6</sup>. La transmission verticale du VIH de la mère à l'enfant en l'absence de thérapie antirétrovirale est d'environ 20 à 30 % <sup>2,7</sup> alors que celle du VHC est d'environ 2 à 5 % <sup>2,8,13</sup> chez les mères mono-infectées par le VHC. Chez les mères co-infectées, la transmission du VHC peut atteindre 36 % <sup>9,10</sup>. La co-infection VIH/VHC augmente les risques de transmission sexuelle du VHC <sup>2,6,8</sup> particulièrement chez les hommes homosexuels <sup>11,12</sup>.

**TABLEAU 1**

### **Risque de transmission en l'absence de traitement ou de prophylaxie post-exposition**

ÉVÉNEMENT	VIH	VHC
Relation sexuelle à haut risque	0,5 à 3 %	Rare 3 % si co-infection <sup>2</sup>
Exposition percutanée (petits volumes)	0,3 %	3 %
Transmission verticale	20 à 30 %	2 à 5 % <sup>2,8,13</sup> jusqu'à 36 % si co-infection <sup>9,10</sup>

Le nombre estimé de porteurs d'hépatite C au Canada est de 250 000 <sup>1</sup>. Des études faites auprès d'UDI dans deux villes canadiennes avant 1999 ont démontré que l'incidence de l'infection par le VHC était de 26 % à Vancouver et de 27 % à Montréal et que les prévalences étaient respectivement de 85 % et de 70 % <sup>14</sup>. En 2003, environ 14,7 % des UDI du Québec étaient infectés par le VIH <sup>15</sup>. D'autres données américaines démontrent que jusqu'à 90 % des personnes infectées par le VIH par usage de drogues injectables sont aussi co-infectées par le VHC <sup>2</sup>.

Une prévalence croissante de la co-infection VIH-VHC est constatée. Il en résulte une demande accrue de services pour des personnes socialement vulnérables et difficiles à traiter, notamment à cause des problèmes d'adhésion au traitement.

# Histoire naturelle

## ***Infection par le VIH***

L'infection par le VIH comporte une phase primaire symptomatique dans environ 40 à 90 % des cas, mais dont les manifestations sont peu spécifiques<sup>16</sup>. Après six mois, l'infection est dite chronique. Durant une période cliniquement assez silencieuse, la réplication virale causera une destruction progressive des lymphocytes CD4. En l'absence de traitement, ce processus mènera à des manifestations cliniques d'immunodéficience, après en moyenne dix ans d'évolution. Dès lors, la survie sans traitement sera d'environ onze mois<sup>17</sup>.

La charge virale VIH mesure l'ampleur de la réplication virale. Elle est un marqueur prédictif de l'évolution de la maladie. Le traitement antirétroviral hautement actif inhibe la réplication virale à des niveaux indétectables, protège de l'immunodéficience et permet une survie prolongée.

## ***Hépatite C***

L'hépatite C aiguë est en général asymptomatique. Les symptômes, en particulier l'ictère, ne se manifestent que dans 10 % des cas, environ 2 à 12 semaines après l'infection. Dans le contexte de la mono-infection par le VHC, 14 à 46 % des hépatites C aiguës guérissent spontanément, comme en témoigne l'ARN du VHC négatif<sup>18</sup>. La normalisation de l'activité des aminotransférases sériques est fréquente malgré la persistance de l'infection et ne permet donc pas de conclure à la guérison ; celle-ci est confirmée lorsque l'ARN du VHC demeure non détecté (négatif) à long terme.

La plupart des patients atteints de l'hépatite C sont dépistés à l'étape de l'infection chronique. À ce stade, la plupart sont asymptomatiques. Certains présentent de l'asthénie ou des troubles somatiques variés, notamment des douleurs articulaires ou musculaires.

L'évolution de l'hépatite C est variable<sup>19</sup>. Elle se caractérise histologiquement par divers degrés d'inflammation et de fibrose du tissu hépatique. Parmi une cohorte de femmes mono-infectées par le VHC depuis près de 20 ans, 98 % des personnes virémiques (y compris celles affichant des transaminases normales) présentaient des lésions inflammatoires à la biopsie hépatique. Celles-ci étaient minimales dans 41 % des cas, modérées dans 52 % et sévères dans 4 % des cas. De plus, différents stades de fibrose minimale ou modérée étaient observés dans 51 % des cas, et un stade de cirrhose dans 2 % des cas seulement<sup>20</sup>. Le délai pour développer une cirrhose, lorsqu'elle survient, varie de 10 à plus de 50 ans<sup>19, 21</sup>.

Une cirrhose histologique peut être compensée et asymptomatique : son diagnostic est posé par la biopsie. La décompensation se produit à la suite de la progression de la cirrhose, qui provoque la détérioration de la fonction hépatique et l'apparition d'hypertension portale avec des symptômes d'ascite, d'ictère ou des hémorragies digestives sur des varices oesophagiennes. La cirrhose peut aussi évoluer vers le carcinome hépatocellulaire. Après l'apparition de la cirrhose, l'incidence annuelle de la décompensation hépatique est d'environ 3 à 5 % alors que celle du carcinome hépatocellulaire est d'environ 2 à 4 %<sup>22</sup>.

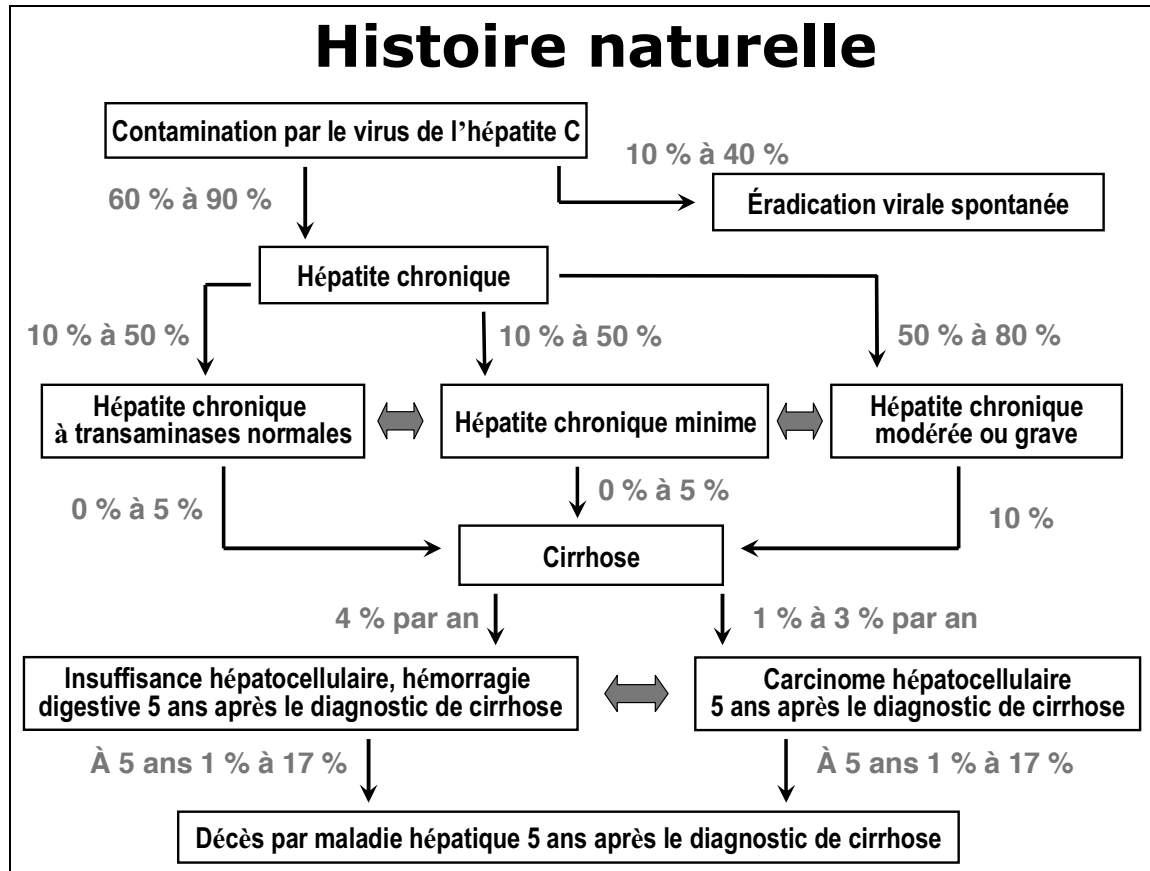
Plusieurs facteurs influencent la progression de la fibrose vers la cirrhose<sup>22, 23</sup> :

- l'âge : la progression sera plus rapide si l'infection a été acquise après 40 ans ;
- l'alcool : la consommation quotidienne de plus de 40 à 50 grammes aggrave la progression de la fibrose, notamment si celle-ci est significative au départ ;
- le sexe : la progression vers la cirrhose est plus rapide chez les hommes ;
- la co-infection par le virus de l'hépatite B ou par le VIH ainsi que l'immunodéficience accélèrent l'évolution défavorable de la fibrose vers la cirrhose.

Les paramètres biologiques comme l'ALT ne prédisent pas adéquatement l'évolution de la maladie ou l'importance de la fibrose telle qu'évaluée par la biopsie hépatique<sup>24, 25</sup>. Ni la charge virale du VHC, ni le génotype n'ont quant à eux un rôle prédictif sur l'évolution de la fibrose. Sans biopsie hépatique, il n'est pas possible d'établir le stade de fibrose ou l'absence ou la présence de cirrhose, à moins que celle-ci ne soit cliniquement évidente.

TABLEAU 2

Représentation schématique de l'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C



\* Les pourcentages représentent les prévalences ou incidences minimales et maximales obtenues à partir des données de la littérature.

Source : Adapté de Victor de Lédighen, « Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C », *Gastroenterol Clin Biol*, vol.26, n°2, 2002, p.9-22<sup>19</sup>.

### Co-infection VIH/VHC

L'infection par le VIH a un effet marqué sur l'évolution de l'hépatite C. Elle augmente la fréquence de la persistance du VHC après l'infection<sup>26,27</sup>. L'élimination spontanée du VHC ne se produit que chez 5 à 10 % des personnes séropositives pour le VIH<sup>8</sup>. L'infection par le VIH peut être associée à une augmentation de la charge virale du VHC<sup>2</sup> et à une diminution de la réponse aux traitements d'éradication<sup>2</sup>.

Dans plusieurs études, l'infection par le VIH est associée à une progression plus rapide vers la cirrhose<sup>28</sup>, la décompensation hépatique et, dans certains cas, le carcinome hépatocellulaire<sup>29</sup>. Selon certaines estimations, la progression médiane pour développer une cirrhose pourrait être raccourcie d'environ dix ans. Une étude transversale comparant des résultats de biopsies hépatiques a montré une durée moyenne d'évolution vers la cirrhose de 6,9 ans chez des individus co-infectés par rapport à 23,2 ans chez des individus mono-infectés<sup>28</sup>. L'immunodéficience plus importante (CD4 < 200 cellules/μL)<sup>30</sup>, la consommation d'alcool de plus de 50 g par jour (équivalent à 3,6 consommations standards, c'est-à-dire : une bière ou un verre de vin ou un apéritif ou d'une once

d'alcool fort)<sup>30,31</sup> et l'âge plus grand (> 20 ans\*) au moment de l'infection par le VHC sont des facteurs aggravants indépendants dans la co-infection. L'effet de la thérapie antirétrovirale sur l'évolution de l'hépatite C demeure inconnu<sup>32</sup>, mais certains auteurs ont rapporté l'amélioration de l'inflammation et de la fibrose<sup>30</sup>.

L'influence de l'infection par le VHC sur l'histoire naturelle de l'infection par le VIH est moins importante. Des rapports discordants à ce sujet peuvent s'expliquer par l'homogénéité des populations des différentes cohortes qui présentent certains facteurs pronostiques négatifs au regard du VIH, comme : l'abus d'alcool et de drogues, le mauvais état nutritionnel et la faible adhésion au traitement antirétroviral. Le VHC augmente l'hépatotoxicité des antirétroviraux<sup>33</sup> dont pourrait résulter des interruptions plus fréquentes de traitement<sup>34</sup>. Une étude canadienne récente a démontré que la séropositivité au VHC est un facteur prédictif indépendant de mortalité, notamment de mortalité reliée à l'infection par le VIH<sup>35</sup>.

## **Les tests et leur interprétation**

### ***Le diagnostic de la co-infection***

Le diagnostic de l'infection par le VHC est posé à l'aide du test sérologique de l'anti-VHC. Toutes les personnes infectées par le VIH doivent être dépistées pour l'infection par le VHC et le test anti-VHC doit être répété s'il y a des facteurs de risques d'acquisition du VHC ou des manifestations cliniques.

Les personnes, dont l'immunité est compromise, peuvent être infectées par le VHC même si le résultat du test anti-VHC est négatif (3 à 7 % des cas, selon que le test utilisé est de deuxième ou de troisième génération) (voir tableau 5)<sup>36,37</sup>. Chez les personnes infectées par le VIH et ayant un test anti-VHC négatif, un dosage qualitatif de l'ARN-VHC sera fait afin de détecter une infection par le VHC dans les cas suivants :

- lors d'une augmentation soutenue des enzymes hépatiques ;
- s'il existe des facteurs de risque de l'hépatite C (par exemple, UDI et receveurs de produits sanguins avant 1990).

Le diagnostic de l'infection par le VIH est posé à l'aide du test sérologique de l'anti-VIH. La charge virale du VIH n'est pas un test de dépistage de l'infection.

Les personnes infectées par le VHC devraient être dépistées pour l'infection par le VIH, particulièrement lorsqu'un traitement de l'infection par le VHC est envisagé.

### ***Le bilan d'évaluation de la personne co-infectée par les virus VHC et VIH***

Le bilan de base et de suivi d'une personne infectée par le VIH inclut :

- la numération lymphocytaire CD4 ;
- la charge virale de l'ARN du VIH.

La décision de commencer ou de modifier une thérapie antirétrovirale est fondée sur certains marqueurs et sur l'évaluation de la condition médicale<sup>38</sup>. La mesure de ces deux paramètres biologiques fournit l'information nécessaire sur le statut immunovirologique. Le test de la charge virale de l'ARN du VIH est un indicateur de l'ampleur de la réplication virale responsable de la destruction des

---

\* plus précoce que dans la mono-infection.

lymphocytes CD4. Il permet également d'évaluer l'efficacité des thérapies antirétrovirales. Le décompte lymphocytaire indique le niveau d'immunosuppression atteint.

La mesure de la charge virale plasmatique et la numération lymphocytaire CD4 devraient être effectuées au moment du diagnostic d'infection par le VIH, puis tous les trois à six mois chez les personnes non traitées pour le VIH. Cependant, les intervalles suggérés entre les tests doivent être adaptés à l'évolution clinique ou biologique de chaque personne infectée. Une charge virale VIH supérieure à 100 000 copies/mL est considérée comme élevée et prédit une détérioration plus rapide de l'immunité <sup>39</sup>. Une numération normale de cellules CD4 est habituellement supérieure à 500 cellules/ $\mu$ L. Outre les paramètres biologiques spécifiques au VIH, le suivi recommandé d'une personne co-infectée par le VHC inclut :

- l'ARN du VHC (test qualitatif qui confirme l'activité du virus) ;
- la biochimie hépatique : ALT, AST, bilirubine, GGT, phosphatase alcaline (un niveau normal d'ALT n'exclut cependant pas la présence d'une hépatite C active) ;
- la formule sanguine complète ;
- l'INR ;
- l'albumine ;
- l'alpha-fœtoprotéine (obtenir une valeur de base et répéter tous les six mois en présence d'une cirrhose prouvée ou suspectée) ;
- l'échographie du foie (obtenir une valeur de base et répéter idéalement tous les six mois en présence d'une cirrhose prouvée ou suspectée) ;
- un bilan étiologique pour évaluer la contribution d'autres causes à la maladie hépatique. Ces tests visent à diagnostiquer l'hépatite B, les hépatites auto-immunes, l'hémochromatose, la maladie de Wilson et la déficience en  $\alpha$ -1-antitrypsine :
  - HBsAg, anti-HB<sub>C</sub> IgG, anti-HBs,
  - les anticorps ANA, AML, anti-mitochondries, anti-LKM,
  - la ferritine et le pourcentage de saturation de la transferrine,
  - la céruloplasmine chez les moins de 40 ans,
  - l' $\alpha$ -1-antitrypsine.

Les patients, qui présentent une insuffisance hépatique ou une cirrhose, peuvent être classifiés en fonction de l'échelle de Child Pugh en stade A, B ou C. Cette échelle tient compte de marqueurs biochimiques et de la présence ou de l'absence d'ascite ou d'encéphalopathie. Une valeur de 1 à 3 est attribuée à chacun des paramètres et la somme détermine le stade Child Pugh (voir le tableau 3) <sup>40</sup>. Le stade permet d'établir un pronostic de survie à cinq ans :

- 80 % pour le stade A,
- 50 % pour le stade B
- 20 % pour le stade C.

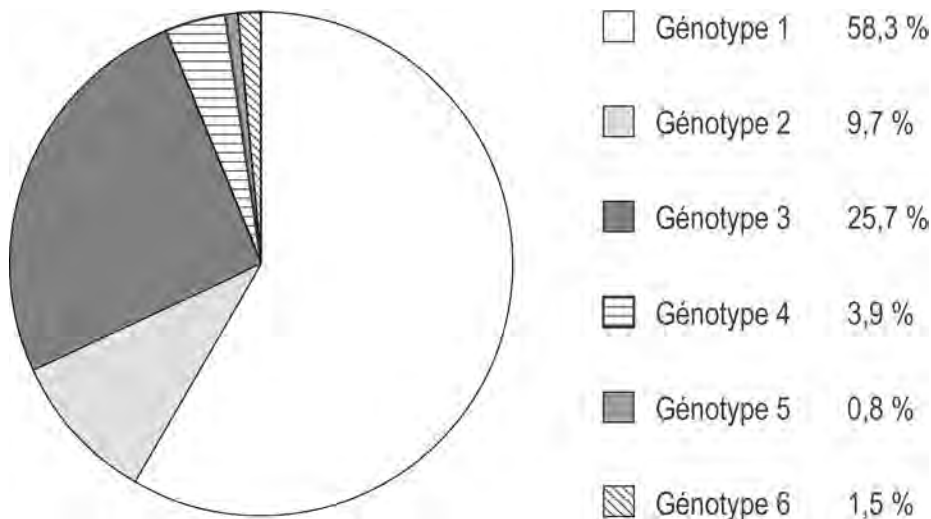
**TABLEAU 3**  
**Échelle de Child Pugh**

PARAMÈTRE	VALEUR	VALEUR	VALEUR	TOTAL DES POINTS
Albumine	> 35 gr/L	28-35	< 28	Stade A : 5-6 Stade B : 7-9 Stade C : > 9
Bilirubine	< 34 mmol/L	34-51	> 51	
INR	< 1,7	1,7-2,3	> 2,3	
Ascite	absente	présente	Tendue	
Encéphalopathie	absente	Grades I et II	Grades III et IV	
Points	1	2	3	

Si le patient co-infecté doit débiter un traitement contre l'hépatite C (voir indications et contre-indications), le bilan doit être plus exhaustif et inclure :

- **le génotype du VHC.** Il donnera un indice sur la sensibilité au traitement. Il existe au moins six groupes génotypiques du VHC. Au Québec, le génotype 1 est le plus fréquent (voir tableau 4) <sup>41</sup>.

**TABLEAU 4**  
**Prévalence des différents génotypes au Québec**



\* Source : Adapté de Donald Murphy, et autres, « Use of nucleotide sequence analysis of the NS5B region for routine genotyping of hepatitis C virus: Identification of numerous variants not classifiable into the known HCV genotypes », *Hepatology*, vol.38, suppl.1, 2003, p.423 <sup>41</sup>.

- **La biopsie hépatique.** Elle demeure le test de référence pour déterminer le degré d'inflammation et de fibrose hépatique. Elle permet de diagnostiquer une cirrhose pour laquelle un suivi spécifique est recommandé afin de dépister le cancer du foie. Les résultats de la biopsie hépatique sont interprétés selon des critères semi-quantitatifs de gradation de l'activité inflammatoire, de nécrose hépatocellulaire et de fibrose. L'inflammation et la fibrose sont graduées selon plusieurs échelles de scores histologiques (voir ci-dessous, les exemples des scores Métavir, Knodell, Ishak et Scheuer). **L'interprétation de la biopsie doit être discutée avec un expert en traitement de l'hépatite C.** La biopsie hépatique est utile mais non essentielle à une décision de traitement et son indication

est controversée, particulièrement dans le cas d'une infection récente ou d'une infection par un génotype 2 ou 3. En effet, en raison de l'efficacité importante du traitement de l'hépatite C appartenant à ces génotypes, la décision de traiter dépendra moins des résultats de la biopsie.

Quatre types d'échelle reconnue sont présentés à titre d'exemples (voir systèmes de gradation de la biopsie hépatique ci-dessous).

- **la charge virale quantitative du VHC.** Lorsque la décision de traiter est prise, des tests supplémentaires sont indiqués pour évaluer la réponse au traitement. La charge virale quantitative du VHC est utilisée avant le traitement puis, à la 12<sup>ème</sup> semaine comme indice de succès du traitement pour déterminer s'il y a une réponse virologique précoce (voir la section suivante). Une charge virale supérieure à 800 000 UI/mL prédit une plus faible réponse au traitement <sup>44</sup>.

## SYSTÈMES DE GRADATION DE LA BIOPSIE HÉPATIQUE :

### SCORE DE MÉTAVIR (1994) :

#### CLASSIFICATION DES HÉPATITES CHRONIQUES

Le score Métavir apprécie deux éléments : l'activité inflammatoire et la fibrose

Grade de l'activité inflammatoire		Stade de la fibrose	
A 0	sans activité	F 0	sans fibrose
A 1	activité minimale	F 1	Fibrose portale sans septa
A 2	activité modérée	F 2	Fibrose portale, quelques septa
A 3	activité importante	F 3	Fibrose septale sans cirrhose
		F 4	Cirrhose

Source : Adapté de Lionel Piroth. « Classifications des hépatites chroniques », avril 2005 <sup>42</sup>.

### SCORE DE SCHEUER (1991) :

#### CLASSIFICATION DES HÉPATITES CHRONIQUES.

Grade d'activité nécrotico-inflammatoire et stade de fibrose

	Activité portale ou périportale	Activité lobulaire	Stade fibrose
0	Absente ou exceptionnelle	Absente	Absente
1	Inflammation portale	Inflammation sans nécrose	Espaces portes fibreux élargis
2	Nécrose périportale minimale	Nécrose focale ou corps acidophiles	Septa périportaux et porto-portes, mais architecture intacte
3	Nécrose périportale modérée	Lésions cellulaires importantes focales	Fibrose avec altération architecturale mais sans cirrhose
4	Nécrose périportale grave	Lésions incluant la nécrose en pont	Cirrhose probable ou prouvée

**SCORE DE KNOPELL ( 1981 )<sup>43</sup>**  
**CLASSIFICATION DES HÉPATITES CHRONIQUES.**  
**Index d'activité histologique de 0 à 22**

Index	Nécrose périportale et nécrose en pont	Nécrose et dégénérescence focales intra-lobulaires	Inflammation portale	Fibrose
0	Absence	Absence	Absence	Absence
1	Nécrose parcellaire discrète	Légère (corps acidophiles, clarification et foyers de nécrose focale, atteinte < 1/3 des lobules ou nodules)	Légère (< 1/3 des espaces portes (EP) )	Fibrose portale
3	Nécrose parcellaire modérée (atteinte < 50 % de la circonférence des espaces portes (EP))	Modérée (atteinte de 1/3 à 2/3 des lobules ou nodules)	Modérée (1/3 - 2/3 des EP )	Fibrose en pont (septa porto-portes ou porto-centro-lobulaires)
4	Nécrose parcellaire sévère (atteinte < 50 % de la circonférence des EP)	Grave (atteinte > 2/3 des lobules ou nodules)	Grave (> 2/3 des EP )	Cirrhose
5	Nécrose parcellaire modérée et nécrose en pont			
6	Nécrose parcellaire sévère et nécrose en pont			
10	Nécrose multilobulaire			

**SCORE D'ISHAK :**  
**CLASSIFICATION DES HÉPATITES CHRONIQUES OU INDEX D'ACTIVITÉ HISTOLOGIQUE (1994)**  
**Stade : modification architecturale, fibrose et cirrhose**

0	Pas de fibrose
1	Expansion fibreuse de quelques espaces portes avec ou sans septa fibreux étroits
2	Expansion fibreuse de la plupart des espaces portes avec ou sans septa fibreux étroits
3	Expansion fibreuse de la plupart des espaces portes avec quelques septa fibreux porto-portes
4	Expansion fibreuse des espaces portes avec septa fibreux porto-portes ou porto-centrolobulaires
5	Nombreux septa avec quelques nodules (cirrhose incomplète)
6	Cirrhose probable ou certaine



Différents tests pour le VHC sont décrits avec leurs spécificités :

**TABLEAU 5**  
**Les tests pour le VHC**

Test	Technique	Ce qu'il détecte	Ce qu'il signifie	Particularités chez les patients co-infectés VIH/VHC et remarques
Anti-VHC Détection de l'infection COÛT : environ 15 \$	Elisa ou EIA de 3 <sup>e</sup> génération	Anticorps contre plusieurs protéines, structurales et non structurales du VHC.	Un test (+) indique que le patient a déjà été en contact avec le VHC et a des anticorps détectables. Ces anticorps ne sont pas protecteurs. Note : un patient anti-VHC (+) peut être virémique ARN-VHC (+) ou non virémique ARN-VHC (-).	Faux négatif : 3 à 7 % des patients VIH virémiques pour l'hépatite C sont anti-VHC (-). Délai de séroconversion de plusieurs semaines à la suite d'une hépatite C aiguë. Perte des anticorps (séro-réversion) possible après l'infection VIH. Apparition d'anticorps (séroconversion) au cours de la thérapie antirétrovirale puissante en cas de reconstitution immunitaire.
Test de confirmation sérologique de l'infection COÛT : environ 45 \$	RIBA ou équivalent	Détecte de façon spécifique contre quel antigène viral le patient a développé des anticorps.	IDEM : détection de l'infection	Ce test est fréquemment remplacé par la détection de l'ARN-VHC qualitatif (test d'acides nucléiques).
ARN-VHC (HCV-RNA) Qualitatif Coût : environ 60 \$	TAN (test d'acides nucléiques) RT-PCR, TMA ou autres	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Détecte la présence de l'ARN du VHC.</li> <li>- Seuil de détection 5-6 UI/ml ou 50 UI/ml selon le test.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Confirme la présence d'une réplication virale active.</li> <li>- Permet le diagnostic d'hépatite C aiguë avant l'apparition d'anticorps ou d'hépatite C chronique en l'absence d'anticorps anti-VHC.</li> <li>- Permet d'évaluer la réponse au traitement.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Indispensable pour confirmer la présence ou non de réplication virale.</li> </ul>
ARN-VHC (HCV-RNA) Quantitatif Coût : environ 90 \$	Amplification PCR, b DNA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La charge virale ou la virémie quantitative.</li> <li>- Seuil de détection 600 UI/ml et pouvant varier selon le test.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Indispensable à l'évaluation du traitement.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La virémie est plus élevée en cas de co-infection.</li> <li>- Mesuré avant le début du traitement et à la 12<sup>e</sup> semaine.</li> <li>- Il n'y a pas de corrélation entre la charge virale (VHC) et l'histoire naturelle ou le degré de gravité de l'hépatite C.</li> <li>- Test inutile pour l'évaluation initiale d'un patient.</li> <li>- Uniquement indiqué pour l'évaluation du traitement.</li> <li>- Moins sensible que le test ARN-VHC qualitatif.</li> </ul>
Génotype du VHC (HCV genotype) Coût : environ 150 \$	Séquençage direct du produit PCR, RFLP, LIPA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Groupe génétique du VHC.</li> <li>- Il existe au moins 6 génotypes et des dizaines de sous-types.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Outil indispensable dans le cadre du traitement pour prévoir les chances de réponse au traitement (les génotypes 2 et 3 répondent mieux que les autres).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pas de corrélation entre le génotype et l'histoire naturelle ou le degré de gravité de l'hépatite C.</li> <li>- Uniquement indiqué dans le cadre d'une décision de traitement où il est déterminé une seule fois.</li> </ul>

## **Le suivi de la personne co-infectée avant le traitement**

**TABLEAU 6**

**Les tests indiqués dans le suivi**

**Bilan pour le suivi de la personne co-infectée non traitée pour le VHC**

<b>Fréquence</b>	<b>Bilan en regard du VHC</b>	<b>Bilan supplémentaire en cas de cirrhose prouvée ou suspectée</b>	<b>Bilan supplémentaire spécifique au VIH</b>
Au départ	FSC AST, ALT, P ALC Bilirubine, GGT Albumine Créatinine INR ARN-VHC HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgG, Biopsie hépatique Alpha-foetoprotéine Échographie du foie	Gastroscopie	Typage lymphocytaire CD4 Charge virale VIH Test de génotypage de la résistance du VIH aux antirétroviraux si indiqué
Tous les 3 à 6 mois	FSC AST, ALT, P ALC Bilirubine, GGT Albumine Créatinine INR		Typage lymphocytaire CD4 Charge virale VIH
Tous les 6 mois		Alpha-foetoprotéine Échographie du foie (peut être faite plus souvent en cas d'augmentation des alpha-foetoprotéines)	
Tous les 2 à 5 ans	Biopsie hépatique	Gastroscopie	

### **Les signes d'alarme de la maladie**

Les signes d'alarme de la maladie appellent une évaluation par un expert. Ils incluent :

- une augmentation persistante des valeurs des AST ou des ALT à plus de dix fois la limite supérieure de la normale ;
- des indices d'insuffisance hépatocellulaire (angiomes stellaires, érythème palmaire, ictère, encéphalopathie hépatique, ongles blancs, hippocratisme digital, ascite) ;
- des signes d'hypertension portale (hémorragie digestive, splénomégalie, circulation veineuse collatérale abdominale de type porto-cave, ascite) ;
- des indices de décompensation de la cirrhose (ictère, ascite et encéphalopathie hépatique).

## La vaccination

Toutes les personnes co-infectées par le VHC et le VIH devraient recevoir une protection vaccinale contre certaines infections virales ou bactériennes.

**TABLEAU 7**  
**Vaccination et chimioprophylaxie**

<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Contre l'hépatite B</b> <b>Le vaccin à la dose de 40 µg est recommandé (ex. : Recombivax<sup>MD</sup> ou autre : 40 µg à 0, 1 et 6 mois).</b> La réponse à la vaccination contre l'hépatite B varie en fonction du nombre de cellules CD4. Elle est estimée à : 25 % lorsque les CD4 sont &lt; 200 cellules/µL 80 % lorsque les CD4 sont &gt; 500 cellules/µL <sup>46, 47</sup>. Comme la réponse à la vaccination peut être sous-optimale chez les personnes co-infectées, le dépistage des anti-HBs est recommandé entre 1 et 2 mois après la fin de la série vaccinale. Chez les non-répondeurs, une stratégie de vaccination répétée jusqu'à 6 doses, ou de revaccination lorsqu'il y a eu remontée du nombre de lymphocytes CD4 au dessus de 500 cellules/µL peut être préconisée <sup>45, 47</sup>. Si le risque d'exposition persiste, un dosage des anti-HBs pourrait être effectué annuellement. La nécessité d'administrer une dose de rappel sera <b>déterminée en fonction du risque d'exposition et du résultat du dosage des anti-HBs</b> <sup>48</sup>.</li><li>• <b>Contre l'hépatite A</b> Vaqta<sup>MD</sup> 50 unités (0,5 mL) à répéter 6 à 12 mois plus tard. Il n'est pas utile d'augmenter le nombre de doses de vaccin contre l'hépatite A. La vaccination devrait être administrée avant que le nombre de CD4 soit &lt; 200 cellules/µL.</li><li>• <b>Contre l'influenza</b> Annuellement.</li><li>• <b>Contre le pneumocoque</b> Pneumovax<sup>MD</sup> 23 : 0,5 mL à répéter une fois après 5 ans.</li></ul>
--

Chez les personnes à risques, la vaccination contre les hépatites devrait commencer le plus tôt possible. Les sérologies de l'hépatite B doivent être prélevées avant ou en même temps que la première dose de vaccination. La vaccination contre l'hépatite B pourra être poursuivie si la sérologie démontre que la personne n'est pas immune (anti-HBs négatif) et n'est pas infectée par le virus de l'hépatite B (anti-HBc et HBsAg négatifs). La formulation Twinrix<sup>MD</sup> n'est généralement pas recommandée dans le calendrier habituel pour les personnes co-infectées parce qu'elle ne contient pas 40 µg d'antigène de l'hépatite B. Il est préférable d'utiliser les vaccins monovalents contre l'hépatite A et contre l'hépatite B. Chez les utilisateurs de drogues injectables, le Protocole d'Immunisation du Québec (PIQ) <sup>48</sup> recommande cependant un calendrier adapté qui inclut le Twinrix<sup>MD</sup> à double dose, afin de provoquer plus rapidement l'apparition des anticorps.

### Calendrier proposé pour les utilisateurs de drogues injectables

Dose	Intervalle	Vaccin	
1 <sup>ère</sup>	-	Twinrix <sup>MD</sup> double posologie	
2 <sup>e</sup>	7 jours après la première dose		Hépatite B posologie pour les immunodéprimés (40 µg)
3 <sup>e</sup>	14 jours après la deuxième dose		Hépatite B posologie pour les immunodéprimés (40 µg)
4 <sup>e</sup>	11 mois après la troisième dose	Twinrix <sup>MD</sup> double posologie	

## **Autres aspects du suivi de la personne co-infectée**

Au Canada, environ 70 % des personnes infectées par le VHC ont des antécédents d'usage de drogues injectables <sup>14</sup>. Même si pour certains patients, un traitement contre le VIH et/ou contre l'hépatite C sont indiqués, une minorité d'entre eux sera traitée, pour l'hépatite C.

**La consommation régulière de substances psychotropes peut réduire les chances de répondre aux traitements et d'y adhérer correctement. Cependant, la consommation de drogues ou d'alcool ne devrait pas être une contre-indication absolue au traitement. La décision de commencer un traitement devrait être prise sur une base individuelle.**

L'identification du candidat pouvant recevoir un traitement est une étape primordiale. Il faudra tenter de réduire les effets indésirables ou toxiques et éviter, dans la mesure du possible, les interactions médicamenteuses. Il faudra idéalement s'assurer que les besoins physiques, psychologiques et sociaux soient satisfaits dès le début, mais également tout le long du traitement.

Le suivi d'une personne co-infectée est complexe. L'accès à une équipe soignante multidisciplinaire expérimentée dans le domaine du VIH, de l'hépatite C, de la toxicomanie, de la santé mentale, de la nutrition et du volet psychosocial permet un suivi optimal. La communication et le soutien entre les différents intervenants pourraient se faire avec l'aide de cliniques spécialisées, de téléconsultations dans les réseaux usuels comme celui des URHESS ou par le parrainage, par l'entremise du Programme national de mentorat sur le VIH-sida.

## **TABLEAU 8**

### **L'encadrement des soins**

**L'encadrement des soins devrait comporter les éléments suivants :**

- un médecin traitant responsable du suivi ;
- une ou des infirmières cliniciennes de suivi systématique ;
- un pharmacien ;
- l'accès à des ressources spécialisées en hépatologie, en traitement de l'infection par le VIH et en psychiatrie ;
- l'accès aux services d'intervenants psychosociaux ;
- l'accès aux prélèvements sanguins, idéalement dans l'établissement de prise en charge ;
- pour les patients ayant un problème de toxicomanie, des liens avec des équipes spécialisées (ex.: clinique de méthadone, lieux d'échange de seringues, travailleurs de rue, intervenants en réadaptation).

Un suivi de la personne co-infectée VHC/VIH en un seul endroit est préférable (ex. un suivi combiné de méthadone, de VIH et de thérapie directement observée pour l'interféron ).

## **TABLEAU 9**

### **Recommandations sur les habitudes de vie**

**Les paramètres guidant l'évaluation des habitudes de vie devraient inclure :**

- le dépistage du problème d'alcool. L'abstinence est souhaitable, mais la consommation occasionnelle peut être permise. Elle ne devrait pas excéder 50 grammes par jour. Chez le patient porteur de l'hépatite C, la fibrose progresse d'autant plus rapidement que la consommation d'alcool est importante. Il n'existe pas de données sur le seuil sécuritaire de consommation d'alcool, mais il semble adéquat de recommander fortement au patient de limiter sa consommation en deçà de 50 g par jour ;
- la maximisation de l'adhésion au traitement antirétroviral ;
- la prévention des réinfections de l'hépatite C, car l'infection antérieure ne confère pas d'immunité protectrice.

De plus, il convient de rappeler au patient que l'obésité peut contribuer à une progression plus rapide de la fibrose en présence de stéatose hépatique <sup>49</sup>.

## TABLEAU 10

### L'évaluation de la stabilité psychologique et sociale

#### L'évaluation et la prise en charge psychosociale doivent :

- dépister les problèmes de santé mentale. La psychose et la dépression avec idéations suicidaires non traitées sont des contre-indications au traitement à l'interféron. Un antécédent de dépression majeure représente dans certains cas une contre-indication relative au traitement ;
- évaluer la motivation du patient à suivre le traitement ;
- évaluer les dépendances ;
- évaluer, informer et s'assurer d'un réseau de soutien ;
- sensibiliser l'entourage aux répercussions du traitement ;
- viser une stabilisation psychosociale. En cas de consommation régulière, cette stabilisation peut être évaluée par les éléments suivants :
  - avoir un hébergement stable
  - être apte à collaborer dans un cadre de soins
  - respecter ses rendez-vous et être fidèle au traitement
  - avoir accès à une assurance médicaments et subvenir à ses besoins vitaux (nourriture, hygiène corporelle et transports).

## Traitement de l'infection par le VIH

### Quand traiter le VIH ?

Les indications de traitement de l'infection par le VIH chez un patient co-infecté sont les mêmes que celles du patient mono-infecté. La thérapie antirétrovirale devrait être instaurée en tenant compte de :

- l'état du système immunitaire (lymphocytes CD4);
- du niveau de répllication virale (charge virale VIH);
- de la motivation du patient et de sa capacité d'adhésion au traitement.

En général, le traitement de l'infection par le VIH est recommandé pour les personnes présentant des symptômes de l'infection et pour celles dont le nombre de lymphocytes CD4 chute sous le seuil de 200 cellules/ $\mu$ L. Le traitement doit être envisagé pour les personnes dont le nombre de lymphocytes CD4 varie entre 200 et 350 cellules/ $\mu$ L. L'indication de commencer le traitement est modulée par la charge virale du VIH. Si celle-ci est supérieure à 100 000 copies/mL, le traitement doit être envisagé plus sérieusement. Pour les patients ayant une numération lymphocytaire supérieure à 350 cellules/ $\mu$ L, les traitements ne sont habituellement pas indiqués. Ils peuvent être considérés si la charge virale est élevée ou s'il y a présence de symptômes spécifiques.

## TABLEAU 11

### Indications de traitement de l'infection par le VIH

Nombre lymphocytes cellules CD4/ $\mu$ L	Recommandation
200 et moins	Traitement recommandé
201-349	Traitement envisageable (charge virale élevée et diminution rapide des CD4 : plus de 100 cellules/ $\mu$ L par année)
350- 499	À surveiller. Le traitement peut être envisagé
500 et plus	Retarder le traitement

Source : Adapté de Patrick Yeni, et autres. « Treatment for adult HIV infection. 2004 recommendations of the IAS-USA Panel Guidelines », *JAMA*, vol..292, no 2, 2004, p.251-6<sup>50</sup>.

L'utilisation du régime thérapeutique le plus simple possible s'impose pour les patients présentant des risques de faible adhésion. Pour favoriser l'adhésion, il importe dans certains cas de mettre à contribution différentes ressources disponibles : pharmaciens, infirmiers, organismes communautaires et programmes de maintien à la méthadone.

Quatre classes d'antirétroviraux sont utilisées pour le traitement de l'infection par le VIH :

- les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) ;
- les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) ;
- les inhibiteurs de la protéase (IP) ;
- les inhibiteurs de fusion (IF).

## TABLEAU 12

### Classes et formulations de médicaments anti-VIH

INTI	INNTI	IP	IF
3TC (3TC <sup>MD</sup> ) ABC (Ziagen <sup>MD</sup> ) ABC + 3TC (Kivexa <sup>MD</sup> ) AZT (Rétrovir <sup>MD</sup> ) AZT + 3TC (Combivir <sup>MD</sup> ) AZT + 3TC + ABC (Trizivir <sup>MD</sup> ) d4T (Zérit <sup>MD</sup> ) ddI (Videx EC <sup>MD</sup> ) FTC (Emtriva <sup>MD</sup> ) TDF (Viread <sup>MD</sup> ) TDF + FTC (Truvada <sup>MD</sup> )	Delavirdine (Rescriptor <sup>MD</sup> ) Efavirenz (Sustiva <sup>MD</sup> ) Névirapine (Viramune <sup>MD</sup> )	Amprénavir (Agenerase <sup>MD</sup> ) Atazanavir (Reyataz <sup>MD</sup> ) Fosamprénavir (Telzir <sup>MD</sup> ) Indinavir (Crixivan <sup>MD</sup> ) Lopinavir (Kaletra <sup>MD</sup> ) Nelfinavir (Viracept <sup>MD</sup> ) Ritonavir (Norvir <sup>MD</sup> ) Saquinavir HGC (Invirase <sup>MD</sup> ) Tipranavir (Aptivus <sup>MD</sup> ) Darunavir (Prezista <sup>MD</sup> )	Enfuvirtide (Fuzeon <sup>MD</sup> )

Le traitement antirétroviral de première intention consiste habituellement en une association de deux INTI et d'un INNTI ou de deux INTI et d'un IP. Les étapes suivantes du traitement consistent en d'autres types de combinaisons en raison d'intolérance ou d'échec virologique aux traitements de première intention<sup>38</sup>.

### **Hépatotoxicité liée aux agents antirétroviraux**

La majorité des patients co-infectés présenteront une élévation de niveau variable des ALT et/ou AST après avoir commencé un traitement antirétroviral. Environ 12 % développeront une hépatotoxicité importante (ALT > 10 X N)<sup>33, 51, 52, 53</sup>.

La toxicité hépatique liée aux antirétroviraux apparaît généralement peu de temps après le début du traitement, mais elle peut également apparaître après plusieurs mois. Plusieurs mécanismes potentiels ont été proposés :

- la toxicité mitochondriale liée le plus souvent aux INTI<sup>54</sup>;
- la réaction d'hypersensibilité secondaire aux INNTI, à l'abacavir, à l'amprénavir ou au fosamprénavir;
- la toxicité directe<sup>55</sup>;
- la reconstitution immunitaire en présence d'une hépatite virale sous-jacente<sup>56</sup>.

## **Agents antirétroviraux spécifiques**

Dans la mesure où les traitements pour l'infection par le VIH sont des combinaisons d'antirétroviraux, il est difficile de dissocier la toxicité hépatique d'un agent antirétroviral de la toxicité des autres médicaments du régime thérapeutique. Des mécanismes différents et des présentations cliniques de la toxicité hépatique caractérisent chacune des classes d'antirétroviraux.

### **INTI**

L'utilisation à long terme des nucléosides a été associée aux problèmes de lipodystrophie, de stéatose hépatique et d'acidose lactique<sup>57</sup>. L'acidose lactique est une complication rare et grave, voire fatale, du traitement antirétroviral. Conséquence de l'atteinte mitochondriale, elle doit être considérée en présence de manifestations cliniques ou biologiques polymorphes parmi lesquelles :

- amaigrissement ;
- troubles digestifs ;
- atteinte de l'état général.

Des études avec des cohortes restreintes ont montré que la co-infection par le VHC augmentait également le risque de développer une résistance à l'insuline, un diabète ou de la lipoatrophie chez les patients sous thérapie antirétrovirale<sup>58, 59</sup>.

### **IP**

L'utilisation de fortes doses de ritonavir (600 mg BID) a clairement été associée à un risque accru d'hépatotoxicité grave<sup>33</sup> et devrait donc être évitée. Son utilisation à des doses plus faibles (< ou = 200 mg par jour) n'a cependant pas entraîné un risque d'hépatotoxicité plus grand que les autres inhibiteurs de la protéase. L'hyperbilirubinémie non conjuguée associée à la prise de certains IP, comme l'indinavir ou l'atazanavir, n'est pas un marqueur d'hépatotoxicité.

### **INNTI**

L'hépatotoxicité idiosyncrasique est plus fréquente avec la névirapine que l'éfavirenz<sup>60</sup>. Certaines données laissent croire que les patients co-infectés courraient plus de risques d'avoir cette complication<sup>50</sup>. D'autres études ont montré que la névirapine pouvait être utilisée de façon sécuritaire chez les patients co-infectés<sup>61, 62</sup>. De plus, la co-infection VHC-VIH, l'abus d'alcool et le fait d'être une femme ou d'avoir un nombre de CD4 plus élevé au début du traitement peuvent augmenter le risque d'hépatotoxicité<sup>60</sup>.

**L'usage de la névirapine chez les femmes avec une numération lymphocytaire CD4 supérieure à 250 cellules/ $\mu$ L avant le traitement a été fortement associé à une toxicité hépatique importante. Il devrait donc être évité indépendamment de la présence de l'hépatite C. De même, les hommes avec un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 400 cellules/ $\mu$ L ne devraient pas commencer un traitement à base de névirapine<sup>63</sup>.**

**TABLEAU 13****Recommandations sur l'ajustement des doses des antirétroviraux en cas d'insuffisance hépatique \***

Médicament**	Métabolisme hépatique	Ajustement des doses requis si insuffisance hépatique
<b>INTI : Inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse</b>		
Abacavir	Oui	Mise en garde contre l'usage si insuffisance hépatique
Zidovudine	Oui	Aucun ajustement de dose recommandé
Lamivudine	Non	Aucun ajustement de dose recommandé
Didanosine	Non	Aucun ajustement de dose recommandé. Contre-indiqué lors du traitement de l'hépatite C avec la ribavirine
Stavudine	Non	Aucun ajustement de dose recommandé
Emtricitabine	Non	Aucun ajustement de dose recommandé
Ténofovir	Non	Aucun ajustement de dose recommandé
<b>INNTI : Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse</b>		
Delavirdine	Oui	Aucun ajustement de dose recommandé. Utiliser avec précaution chez les patients avec une insuffisance hépatique
Efavirenz	Oui	Aucun ajustement de dose recommandé. Utiliser avec précaution chez les patients avec une insuffisance hépatique
Nevirapine***	Oui	Éviter chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée à sévère. Nécessite un suivi étroit de la fonction hépatique, particulièrement dans les 6 premières semaines de traitement.
<b>IP : Inhibiteurs de la protéase</b>		
Amprenavir	Oui	N'est pas recommandé en présence d'une insuffisance hépatique
Atazanavir****	Oui	Child-Pugh 7-9: 300 mg DIE > 9 non recommandé
Fosamprénavir	Oui	Child-Pugh 5-8 : 700 mg BID 9-12 non recommandé
Indinavir****	Oui	600 mg aux 8 heures en cas d'insuffisance hépatique secondaire à une cirrhose
Nelfinavir	Oui	Aucun ajustement de dose recommandé. Utiliser avec précaution chez les patients avec une insuffisance hépatique
Ritonavir pleine dose	Oui	Pas de recommandation
Saquinavir	Oui	Aucun ajustement de dose recommandé. Utiliser avec précaution chez les patients avec une insuffisance hépatique
Lopinavir/ritonavir	Oui	Aucun ajustement de dose recommandé. Utiliser avec précaution chez les patients avec une insuffisance hépatique
Tipranavir	Oui	Contre-indiqué si insuffisance hépatique modérée ou grave (Child-Pugh de stade B et C)
<b>IF : Inhibiteurs de fusion</b>		
Enfuvirtide (T-20)	Non	Aucun ajustement de dose recommandé

\* Source : CPS.

\*\* Les données proviennent d'études où les médicaments sont utilisés en combinaison.

\*\*\* Les études démontrent des cas d'hépatite fulminante grave et de décès. Usage non évalué en cas d'insuffisance hépatique.

\*\*\*\* Associé à l'hyperbilirubinémie.



## **Reconstitution immunitaire**

Un syndrome de reconstitution immunitaire peut être constaté à l'occasion, particulièrement lorsque un traitement antirétroviral a été commencé chez des personnes avec une faible numération lymphocytaire CD4<sup>56</sup>. Ce syndrome résulte de la remontée rapide du nombre de lymphocytes CD4 et de l'activation immunitaire. Chez un patient co-infecté, il peut se manifester par une augmentation importante des ALT, voire une décompensation hépatique.

La recherche a également démontré que durant cette reconstitution, une élévation soutenue de la réplication du VHC était possible, surtout lorsque le nombre de lymphocytes CD4 de départ est inférieur à 350 cellules/ $\mu$ L<sup>64</sup>.

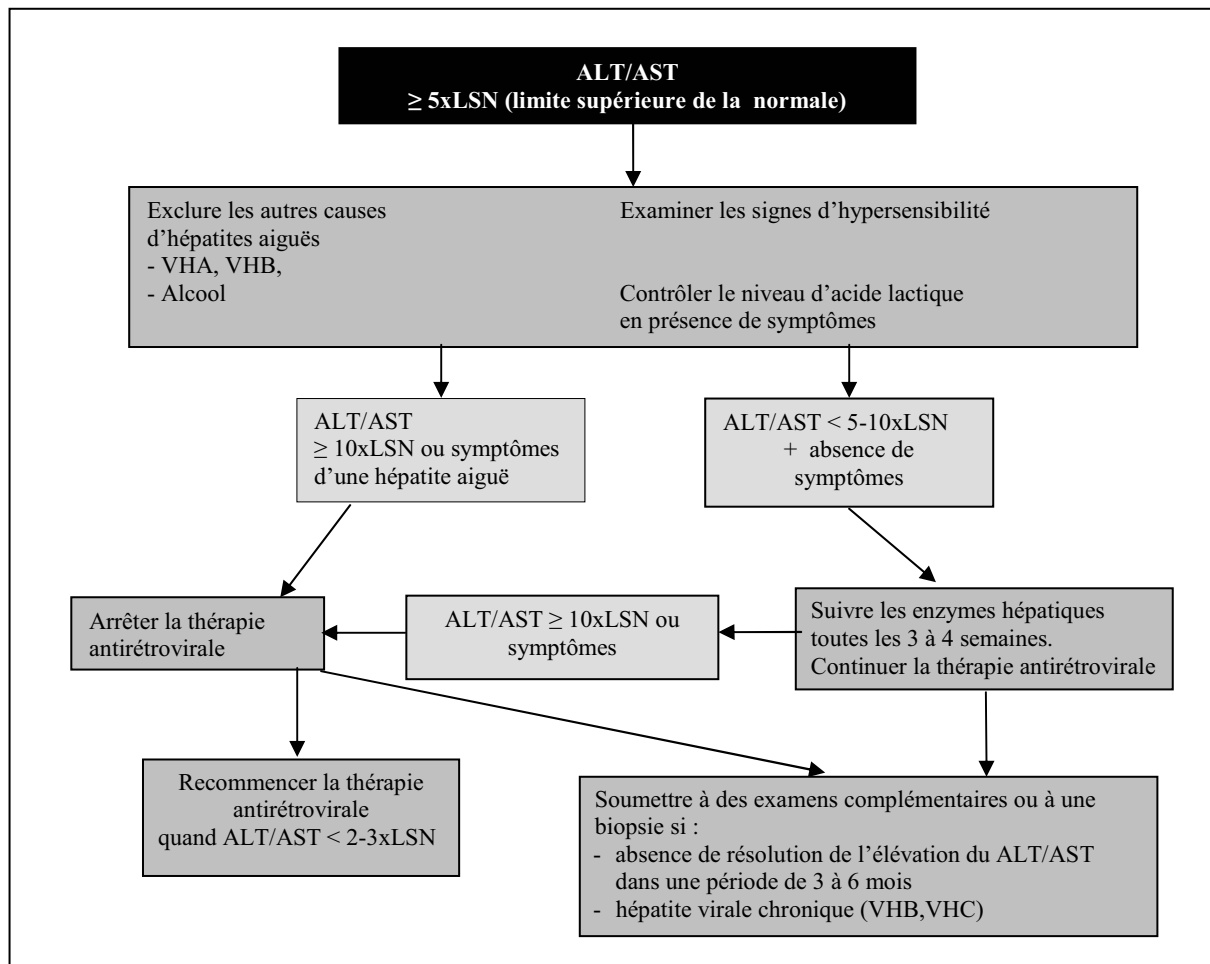
## **Intervention en cas de toxicité hépatique**

Tous les agents antirétroviraux, lorsqu'ils sont utilisés en combinaison, ont été associés à de l'hépatotoxicité. Il est donc impératif, particulièrement dans le cas des patients co-infectés, de surveiller de près la fonction hépatique après l'introduction d'un nouvel agent antirétroviral. Les transaminases devraient être testées mensuellement durant les trois premiers mois de la thérapie antirétrovirale et tous les trois mois par la suite. Si les ALT augmentent au cours de la thérapie antirétrovirale, les autres causes qui peuvent contribuer à l'augmentation des enzymes hépatiques doivent être examinées :

- la consommation d'alcool ;
- la consommation de cocaïne ;
- l'hépatite B aiguë ou chronique ;
- l'hépatite A ;
- les maladies opportunistes ;
- l'effet hépatotoxique d'une médication concomitante.

L'interruption du traitement antirétroviral peut être nécessaire en cas de symptômes ou d'une hépatite grave se manifestant par une augmentation des ALT à plus de dix fois la limite supérieure de la normale<sup>55,65</sup>. Dans ce cas, la reprise du traitement antirétroviral doit être effectuée avec prudence en raison du risque fréquent de récurrence d'hépatotoxicité. L'éradication de l'hépatite C avant l'instauration d'un traitement du VIH peut améliorer la tolérance au traitement antirétroviral et doit être envisagée pour les personnes co-infectées ayant un nombre de CD4 supérieur à 350 cellules/ $\mu$ L<sup>1</sup>.

**TABLEAU 14**  
**Prise en charge de l'hépatotoxicité grave**



Source : Adapté de Gregory Dore, *Co-infection – HIV and viral hepatitis: a guide for clinical management*, Australasian Society for HIV Medicine Inc., 2005<sup>65</sup>.

### **Métabolisme des antirétroviraux**

Les études ont démontré qu'une maladie hépatique chronique peut avoir des effets sur la pharmacocinétique de certains agents antirétroviraux. Des augmentations des concentrations plasmatiques de l'indinavir<sup>66</sup>, du nelfinavir<sup>67</sup>, du lopinavir/ritonavir<sup>68</sup>, de l'amprénavir<sup>69</sup>, de l'éfavirenz<sup>70</sup> et de la névirapine<sup>71</sup> ont été constatées chez des patients co-infectés par le VHC ou avec des degrés de dysfonction hépatique variables<sup>69, 72, 73, 74</sup>. Dans certains cas, ces augmentations plasmatiques pourraient accroître la toxicité<sup>73</sup>. Le dosage plasmatique pourrait être utile pour ces patients en cas d'effets indésirables.

### **Traitement de l'hépatite C**

#### **Indications de traitement de l'hépatite C**

La pertinence d'un traitement contre l'hépatite C doit être évaluée pour chaque patient co-infecté. La décision de traiter ou non doit être prise sur une base individuelle en tenant compte :

- du risque de progression de la maladie hépatique ;
- de la possibilité de réponse au traitement ;

- du risque d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses ;
- de la condition et de la motivation du patient.

Il existe des contre-indications absolues au traitement contre l'hépatite C <sup>75, 76</sup> :

- la grossesse, l'allaitement ou l'incapacité d'utiliser un moyen contraceptif efficace. La ribavirine a des effets tératogènes importants et le traitement contre l'hépatite C ne doit pas être administré aux partenaires masculins d'une femme enceinte qui n'utilise pas de méthode barrière efficace ;
- l'hypersensibilité aux interférons, à la ribavirine ou aux excipients contenus dans le médicament ;
- une maladie auto-immune active, en particulier, une maladie thyroïdienne incontrôlée, une hépatite auto-immune ;
- une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine < 50 mL/min (dans ces cas, un traitement à base d'interféron pégylé alfa-2a sans ribavirine peut être envisagé avec une modification du dosage si la clairance de la créatinine est inférieure à 20 mL/min) ;
- une maladie hépatique décompensée.

Les conditions suivantes doivent d'abord être prises en charge et contrôlées avant d'instaurer un traitement :

- les problèmes d'adhésion au traitement et de fidélité aux rendez-vous médicaux ;
- la dépression majeure et les tentatives de suicide répétées. Dans ces cas, une évaluation psychiatrique est nécessaire afin d'évaluer le risque de suicide ;
- un état psychotique. Si la maladie psychotique est stable, un traitement de l'hépatite C pourrait être envisagé dans le cadre d'un suivi étroit ;
- une maladie coronarienne et valvulaire majeure ;
- une épilepsie ;
- une rétinopathie ;
- un nombre de plaquettes < 50 000 mm<sup>3</sup> ;
- une neutropénie < 750 mm<sup>3</sup> ;
- une anémie importante : Hb < 100 g/L ;
- un nombre de lymphocytes CD4 < 200 cellules/ $\mu$ L.

Pour envisager le traitement de l'hépatite C, la biopsie du foie est hautement souhaitable<sup>2</sup>. Elle doit notamment montrer des dommages substantiels : par exemple un score F2 ou plus pour la maladie (voir la « Classification des hépatites chroniques »).

Si le patient refuse la biopsie, le traitement doit être néanmoins envisagé. Certains auteurs considèrent qu'en raison du pronostic de l'hépatite C en co-infection, le traitement pourrait être justifié même chez des patients avec peu d'atteinte histologique <sup>77</sup>. C'est particulièrement vrai pour les patients infectés par le virus de l'hépatite C de génotype 2 ou 3 en raison des bons taux de réponse thérapeutique dans ces cas.

Dans le cas d'une infection aiguë par le VHC (moins de six mois), des études démontrent des taux de réponse à un traitement précoce très élevés (98 %) en mono-infection <sup>78</sup>. Pour la co-infection, peu de données similaires ont été publiées <sup>79, 80</sup>. Dans le cas d'une infection aiguë par le VHC, lorsqu'il n'y a pas de contre-indications, un traitement rapidement instauré et sans biopsie hépatique doit être envisagé le plus tôt possible. Il faut toutefois attendre 12 semaines suivant le diagnostic (symptômes ou apparition de la virémie) car il pourrait y avoir résolution spontanée de l'hépatite C durant cette période. Par la suite, les chances de résolution spontanée de l'hépatite C sont plus faibles.

## **Quelle infection traiter en premier lieu ?**

En raison de la complexité du traitement contre le VIH et de celui contre l'hépatite C, et des possibilités d'interactions entre les deux, l'introduction simultanée des deux traitements n'est pas souhaitable. L'expérience clinique a démontré que l'adhésion aux traitements est meilleure lorsque les traitements sont introduits séparément. Il importe de s'assurer de l'efficacité et de la tolérance d'un traitement avant d'en commencer un autre.

Idéalement, le traitement de l'hépatite C devrait être amorcé avant le traitement anti-VIH dans le but :

- de diminuer le risque d'hépatotoxicité des médicaments antirétroviraux-VIH ;
- de diminuer les risques de décompensation hépatique possible en cas syndrome de reconstitution immunitaire ;
- d'éviter les risques d'interactions médicamenteuses possibles entre les traitements antirétroviraux et ceux contre l'hépatite C.

Le traitement de l'hépatite C devrait être amorcé avant celui du VIH lorsque l'infection par le VIH est stable et ne requiert pas d'intervention thérapeutique immédiate. C'est habituellement le cas lorsque la numération lymphocytaire CD4 est supérieure à 350 cellules/ $\mu$ L (voir le tableau 11).

Dans d'autres cas, le traitement du VIH est préconisé avant celui de l'hépatite C, particulièrement lorsque la numération lymphocytaire CD4 est inférieure à 200 cellules/ $\mu$ L. Lorsque le nombre de lymphocyte CD4 se situe entre 200 et 350 cellules/ $\mu$ L, le traitement antirétroviral peut être différé, surtout en l'absence d'infection opportuniste ou de marqueurs de progression rapide (charge virale élevée ou symptômes cliniques). L'équipe soignante devra évaluer les risques et les bénéfices de traiter en premier lieu le VIH ou l'hépatite C.

## **Médicaments antirétroviraux contre-indiqués durant le traitement de l'hépatite C**

La didanosine (ddl) est le seul antirétroviral dont l'usage est contre-indiqué durant le traitement de l'hépatite C. La ribavirine accroît la toxicité de la didanosine. La ribavirine potentialiserait l'effet antirétroviral de la ddl *in vitro* et chez des animaux et augmente la formation de l'anabolite triphosphate (ddATP) actif. Ce résultat porte à croire que l'administration concomitante de ribavirine et de ddl peut accroître le risque de réactions indésirables à la ddl (comme la neuropathie périphérique, la pancréatite et la stéatose hépatique accompagnée d'acidose lactique)<sup>44, 77, 81, 82</sup>.

L'administration concomitante de zidovudine (AZT) et de ribavirine a été associée à un plus grand risque d'anémie. L'AZT peut être utilisée durant le traitement de l'hépatite C, mais la surveillance doit être accrue. En absence de contre-indications, de résistance, d'intolérance ou d'allergie, des médicaments de la même classe, comme l'abacavir (ABC) ou le ténofovir (TDF) doivent être privilégiés.

L'usage de stavudine (d4T) avec la ribavirine augmente le risque d'acidose lactique et il est recommandé d'être particulièrement attentif aux symptômes d'hyperlactatémie ou d'acidose lactique<sup>44, 77</sup>.

Il n'y a pas d'interactions pharmacocinétiques connues entre les IP, les INNTI, les IF et les médicaments anti-hépatite C.

## **Le traitement de l'infection de l'hépatite C**

À ce jour, le traitement de l'hépatite C le plus efficace, est la combinaison d'interféron pégylé et de ribavirine. Il existe deux formulations commercialisées au Canada.

- *L'interféron pégylé alpha 2a + ribavirine.*

Ce produit est commercialisé en combinaison avec la ribavirine sous le nom de Pegasys-RBV<sup>MD</sup>. Il s'agit d'un interféron pégylé alpha 2a à la dose fixe hebdomadaire de 180 µg associé à de la ribavirine (Copegus<sup>MC</sup>) dont la dose quotidienne sera adaptée au poids et au génotype du VHC: 1 000 mg pour les personnes de moins de 75 kg et 1 200 mg pour les personnes de 75 kg ou plus dans le cas des génotypes 1 et 4. Dans le cas des génotypes 2 et 3, la dose est de 800 mg sans égard au poids <sup>75</sup>.

- *L'interféron pégylé alpha 2b + ribavirine.*

Ce produit est commercialisé sous le nom de Pegetron<sup>MD</sup>. Il est indiqué à une dose variable en fonction du poids (1,5 µg/kg en injection sous-cutanée une fois par semaine) avec une dose de 800 mg à 1 200 mg par jour de ribavirine selon le poids (voir le tableau 15 ci-dessous) <sup>76</sup>.

Il n'existe pas d'étude comparative entre ces deux formulations d'interféron pégylé et de ribavirine.

En décembre 2005, Santé Canada a approuvé la formulation Pegasys-RBV pour utilisation dans la co-infection VIH/VHC à une dose de 800 mg de ribavirine. Cependant, des études postérieures aux études d'homologation ont démontré des résultats supérieurs avec des doses plus élevées de ribavirine. Le recours aux doses de 1000 à 1200 mg par jour selon le poids tel qu'utilisé en mono-infection est donc souhaitable lorsque toléré <sup>44, 83, 84</sup>.

## TABLEAU 15

### Doses des interférons pégylés et de la ribavirine selon le poids

Posologie de Pegasys-RBV (interféron pégylé alpha 2a)				
Génotype	Dose de PEGASYS <sup>MD</sup>	Dose de ribavirine (COPEGUS <sup>MC</sup> )		
1 et 4	180 µg	< 75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg		
2 et 3	180 µg	800 mg (indépendamment du poids)		
Doses de Pegetron (interféron pégylé alpha 2b) et de ribavirine recommandées pour la thérapie				
Poids (kg)	Vial de Pegetron ou Pegetron Redipen <sup>MD</sup> à utiliser	Quantité de Pegetron (µg) à administrer	Volume (mL) de Pegetron à administrer	Dose de ribavirine à administrer
Moins de 40	50 µg par 0,5 mL	50	0,5	800 mg
40-49	80 µg par 0,5 mL	64	0,4	800 mg
50-63		80	0,5	800 mg
64-74	120 µg par 0,5 mL	96	0,4	1 000 mg
75- 84		120	0,5	1 000 mg
85 et plus	150 µg par 0,5 mL	150	0,5	1 200 mg

Les études ont démontré que l'efficacité du traitement du VHC était moindre chez les patients co-infectés <sup>84, 85, 86, 87</sup>. La durée du traitement de l'hépatite C dans le contexte de la co-infection, est de 48 semaines, quelque soit le génotype. Par contre, dans le contexte de la mono-infection, la durée du traitement varie selon le génotype : 24 semaines pour les génotypes 2 et 3 et 48 semaines pour les génotypes 1 et 4.

## Comment et quand évaluer la réponse au traitement ?

La réponse au traitement est évaluée à différentes étapes du suivi :

- la réponse virologique précoce : négativation de l'ARN-VHC qualitatif, ou baisse de l'ARN-VHC quantitatif de 2 log à 12 semaines suivi d'une négativation de l'ARN-VHC qualitatif à la 24<sup>ème</sup> semaine<sup>86</sup> ;
- la réponse virologique en fin de traitement : négativation de l'ARN-VHC qualitatif en fin de traitement à 48 semaines ;
- la réponse virologique soutenue : négativation de l'ARN-VHC qualitatif 24 semaines après la fin du traitement (72<sup>ème</sup> semaine) et normalisation soutenue des enzymes hépatiques.


L'efficacité du traitement de l'hépatite C est diminuée dans le contexte de la co-infection. Quatre études récentes ont démontré l'efficacité du traitement<sup>84, 85, 86, 87</sup>. Pour le génotype 1, elle varie de 14 à 38 %, alors qu'elle est de 41 à 52 % chez les mono-infectés. Pour les génotypes 2 et 3, l'efficacité est de 44 à 73 %, comparativement à environ 80 % chez les patients mono-infectés.


**TABLEAU 16**

**Sommaire des réponses virologiques soutenues chez les patients traités avec PEG-IFN alpha + RBV (patients co-infectés VIH-VHC comparés aux patients mono-infectés VHC)**

Études	Réf.	Condition des patients/sujets	Nb. de sujets	Dose de RBV	PEG-IFN	Nbre semaines traitement	Réponse génotype 1	Réponse génotypes 2 + 3
CLINIVIC	84	Co-infectés	52	RBV 800/1 200	α-2b	48	38 %	53 %*
RIBAVIC-ANRS	85	Co-infectés	412	RBV 800	α-2b	48	17 %	44 %
APRICOT	86	Co-infectés	289	RBV 800	α-2a	48	29 %	62 %
ACTGA5071	87	Co-infectés	68	RBV 600/1 000	α-2a	48	14 %	73 %
Hadziyannis	88	Mono-infectés	361	RBV 800	α-2a	48	41 %	79 %
		Mono-infectés	436	RBV 1 000/1 200	α-2a	48	52 %	80 %

\* Résultat obtenu pour un traitement de 24 semaines.

 Sujets co-infectés VIH-VHC

 Sujets mono-infectés VHC

L'efficacité et l'indication de poursuivre le traitement pour 48 semaines sous PEG-IFN/ribavirine sont évaluées en fonction des résultats de la cinétique de la clairance virale du VHC à 12 semaines.

Il faut prélever, avant le premier jour du traitement, des dosages quantitatif (charge virale) et qualitatif de l'ARN-VHC.

Après 12 semaines de traitement, il faudra répéter les dosages qualitatif et quantitatif de l'ARN-VHC. L'ARN quantitatif sera effectué seulement si l'ARN qualitatif est positif.

Un ARN-VHC qualitatif négatif à 12 semaines a une bonne valeur prédictive de réponse soutenue et le traitement devrait être poursuivi <sup>86</sup>.

Si l'ARN-VHC qualitatif demeure positif à 12 semaines, une charge virale quantitative de l'ARN-VHC sera effectuée. Si cette dernière a diminué de 2 log<sub>10</sub> (100 fois) comparativement à celle de départ, le traitement sera poursuivi. À la semaine 24, l'ARN-VHC qualitatif devra être négatif <sup>86</sup>. En ce cas, le traitement sera poursuivi, sinon il sera interrompu.

Si la charge virale quantitative de l'ARN-VHC à 12 semaines n'a pas diminué de plus de 2 log<sub>10</sub>, le traitement sera considéré comme inefficace et devra être interrompu. Il y a dans ces cas, moins de 2 % de probabilité de réponse virologique soutenue (voir le tableau 17).

En revanche, certains cliniciens considèrent que la poursuite d'un traitement en absence de réponse virologique précoce pourrait avoir des effets histologiques bénéfiques et devrait être envisagée.

Une rechute de l'infection par le VHC est définie par un ARN-VHC qualitatif qui redevient positif à la semaine 72, en l'absence de facteurs cliniques laissant supposer une réinfection possible.

### TABLEAU 17

**Valeur prédictive de la réponse virologique précoce déterminée par le test à 12 semaines — données de l'étude APRICOT utilisant Peginterferon α -2a plus Ribavirin**

Nombre de sujets	Réponse virologique			
	289	Réponse précoce : Baisse de 2 log <sub>10</sub> de l'ARN quantitatif à la semaine 12 et négativation de l'ARN qualitatif à la semaine 24 <u>ou</u> négativation de l'ARN qualitatif à la semaine 12	204 (71 %)	Réponse virologique soutenue
			Absence de réponse virologique soutenue	90 (44 %)
Absence de réponse précoce		85 (29 %)	Réponse virologique soutenue	2 (2 %)
			Absence de réponse virologique soutenue	83 (98 %)

Source : Adapté de Francesca Torriani, et autres « Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients », *N Engl J Med*, vol.351, n° 5, 2004, p.438-50 <sup>86</sup>.

### **Suivi proposé au départ et pendant le traitement**

Le suivi inclut :

- d'obtenir un ECG pour les patients ayant plus de 50 ans ou des facteurs de risque pour une maladie cardiaque athérosclérotique (MCAS) ;
- d'obtenir une radiographie pulmonaire et un PPD de base de tous les patients qui n'ont pas eu ces tests au préalable.

Des visites médicales aux 15 jours pendant 2 mois, et mensuelles par la suite :

- à la 1<sup>ère</sup> visite : obtenir un bilan immunitaire CD4/CD8 et une charge virale du VIH ;
- à chaque visite, obtenir le bilan suivant : FSC, électrolytes, glycémie, créatinine, bicarbonates, AST, ALT, ALP, GGT, bilirubine et albumine ;
- Une fois par mois, obtenir :
  - un bilan immunitaire CD4/ CD8,
  - une analyse d'urine,
  - un acide lactique veineux en présence de symptômes ou de bicarbonates abaissés.

- Une fois aux trois mois, obtenir :
  - le dosage de la TSH ,
  - la charge virale du VIH ,
  - l'amylase et bilan lipidique à jeun.

## TABLEAU 18

### Tests requis durant le suivi du traitement de l'hépatite C

TEST	départ	Sem 2	4	6	8	10	12	16	20	24	28	32	34	36	40	44	48	60	72
ECG	•																		
RX poumons	•																		
ARN-VHC qualitatif	•						•			•*							•		•**
ARN-VHC quantitatif	•						•***												
CD4/CD8	•		•		•		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
ARN-VIH	•						•			•				•			•	•	•
FSC	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Électrolytes	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Glucose	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Créatinine	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Bicarbonates	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•		
AST/ALT	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
P ALC/GGT	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Bilirubine	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Albumine	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Amylase	•						•			•				•			•	•	•
Cho/TG	•						•			•				•			•	•	•
Acide lactique	Faire ce test si les bicarbonates sont abaissés ou en présence de symptômes																		
TSH	•						•			•				•					
Analyse d'urine	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•		
Test de grossesse	•																		

\* Doit être fait si l'ARN-VHC qualitatif est positif à la semaine 12 et qu'il y a eu baisse de l'ARN-VHC quantitatif de 2 log10 à la semaine 12 pour déterminer si le traitement doit être continué

\*\* Doit être fait si l'ARN-VHC qualitatif est négatif à la semaine 48 pour confirmer la réponse soutenue

\*\*\* Doit être fait si l'ARN-VHC qualitatif est positif à la semaine 12 du traitement



**TABLEAU 19****Principaux effets secondaires du traitement par l'interféron pégylé et la ribavirine**

Classe de symptômes	Principaux effets secondaires
Symptômes généraux	Syndrome pseudo grippal caractérisé par des malaises, des arthralgies, des céphalées, de la fièvre, une perte de poids et de l'alopecie
Symptômes psychiatriques et neurologiques	Irritabilité, anxiété, insomnie, dépression et psychose. Le traitement peut également provoquer des convulsions, de l'ototoxicité, des neuropathies et une vision altérée (en présence de symptômes suggestifs d'une altération de la rétine : demander une consultation urgente en ophtalmologie)
Symptômes cutanés	Éruptions, prurit, sécheresse de la peau, inflammation locale aux sites d'injection
Symptômes gastro-intestinaux	Anorexie, nausées, diarrhée, crampes abdominales, pancréatites
Manifestations hématologiques	Neutropénie, thrombocytopenie ou anémie
Manifestations cardiovasculaires ou pulmonaires	Hypotension, arythmie, infarctus du myocarde, cardiomyopathie, œdème pulmonaire
Manifestations auto-immunes ou rénales	Dysfonction thyroïdienne, vasculites, arthrite, protéinurie, insuffisance rénale et déséquilibres électrolytiques

**Conduite thérapeutique à tenir face aux complications et effets secondaires associés au traitement de l'hépatite C dans le contexte de la co-infection****Syndrome pseudo grippal**

L'acétaminophène peut être utilisé en limitant la dose maximale à 500 mg po qid prn. L'hydratation et les AINS sont d'autres options.

**Insomnie**

L'oxazépam, le témazépam ou le lorazépam peuvent être utilisés au besoin. Les autres benzodiazépines sont métabolisées au niveau du foie et peuvent avoir des interactions avec les inhibiteurs de la protéase.

**Prurit**

L'hydroxyzine à une dose de 10-25 mg po tid prn peut être utilisé. Ce médicament a un effet sédatif utile au coucher.

**Dépression**

Les mêmes options thérapeutiques que celles habituellement préconisées s'appliquent si une dépression se développe en cours de traitement avec le PEG-IFN/Ribavirine. Un avis psychiatrique est toujours préférable avec un suivi conjoint si possible lors du traitement. Il faut cesser le traitement de l'hépatite C en cas de psychose « de novo », d'hallucinations, de paranoïa importante, de tentative de suicide ou d'idées suicidaires, et obtenir un avis psychiatrique en urgence. Les antidépresseurs sont souvent utiles ou nécessaires. Toutefois, le bupropion (Wellbutrin<sup>MD</sup>) est à éviter.

## **Effets hématologiques**

Il est préférable d'appliquer les recommandations propres à chacune des monographies de médicaments pour ce qui est du suivi des complications hématologiques et des adaptations de la posologie proposée. De façon générale, les conduites suivantes sont préconisées :

### **- Thrombopénie < 50 000/mm<sup>3</sup>**

Elle survient surtout en début de traitement. Il faut réduire la dose de PEG-IFN de 25 à 50 % et contrôler la FSC aux 15 jours. Il faut cesser le traitement si la thrombopénie ne s'améliore pas malgré les réductions de dose, si des complications hémorragiques se produisent ou si d'emblée le nombre de plaquettes est inférieur à 20 000 /mm<sup>3</sup>.

### **- Neutropénie**

En cas de neutropénie inférieure à 750/mm<sup>3</sup>, il faut réduire la dose de PEG-IFN de 25 à 50 % et contrôler la formule sanguine à chaque 7 à 15 jours durant toute la période où le test demeure anormal. Si la neutropénie est inférieure à 500/mm<sup>3</sup>, il faut soit cesser le traitement, soit administrer le G-CSF ou filgrastim (NEUPOGEN<sup>MD</sup>) à raison de 5 µg/kg par voie sous-cutanée deux à trois fois par semaine. Ce médicament peut être obtenu en urgence de la RAMQ en remplissant le formulaire de médicament d'exception.

### **- Anémie**

L'association de zidovudine (AZT) et de ribavirine augmente le risque de développer de l'anémie. En revanche, l'association de la ribavirine avec le ténofovir ou l'abacavir est mieux tolérée. Ces options permettent de diminuer la toxicité hématologique de la ribavirine et de maintenir une dose optimale pour le succès de la thérapie. Si une anémie est présente au départ, il est envisageable en absence de résistance ou d'intolérance, de remplacer l'AZT par un autre INTI comme l'abacavir ou le ténofovir, avant de commencer le traitement de l'hépatite C.

Dans le cas des patients qui développent une anémie en cours de traitement :

- Il est possible de remplacer l'AZT pour un autre INTI.
- S'il survient une chute d'hémoglobine plus grande que 20 g/L chez un patient avec MCAS ou MPOC stables, ou s'il y a chute d'hémoglobine à moins de 100 g/L chez un patient, il faut réduire la dose de ribavirine par palier de 200 mg (une capsule) et contrôler la FSC aux 7-14 jours. La dose peut être ainsi réduite jusqu'à une dose minimale de 600 mg de ribavirine par jour.
- Il faut cesser complètement la ribavirine si malgré le remplacement de l'AZT, la réduction de dosage de ribavirine et/ou l'ajout d'érythropoïétine recombinante (Éprex<sup>MD</sup>), l'hémoglobine chute sous 85 g/L.
- En l'absence de réponse ou en cas d'aggravation de l'anémie, il faut chercher d'autres causes d'anémie (saignement ou atteinte médullaire) et prescrire l'érythropoïétine recombinante qui s'administre à raison de 50 à 100 U/kg par voie sous-cutanée, 2 à 3 fois par semaine, jusqu'à concurrence de 40 000 unités par semaine. Ce médicament peut être obtenu de la RAMQ par une demande de médicament d'exception. Certains auteurs recommandent d'utiliser l'érythropoïétine recombinante avant de réduire la dose de ribavirine pour augmenter les chances de succès du traitement de l'hépatite C <sup>54, 89</sup>.

## **Paramètres de l'infection par le VIH**

Si le nombre de CD4 baisse à moins de 200 cellules/µL, il faut commencer une prophylaxie anti-*Pneumocystis jiroveci* (*carinii*). Le pourcentage relatif des cellules CD4 est peu affecté par le traitement et le risque de développer une infection opportuniste demeure faible. Le traitement contre l'hépatite C doit être interrompu en cas d'apparition d'infection opportuniste.

Si la charge virale du VIH augmente (phénomène rare), il convient de vérifier l'adhésion au traitement antirétroviral et discuter avec un expert en VIH du bien-fondé :

- d'observer seulement ;
- d'introduire un traitement antirétroviral ;
- de modifier le traitement antirétroviral en cours, le cas échéant.

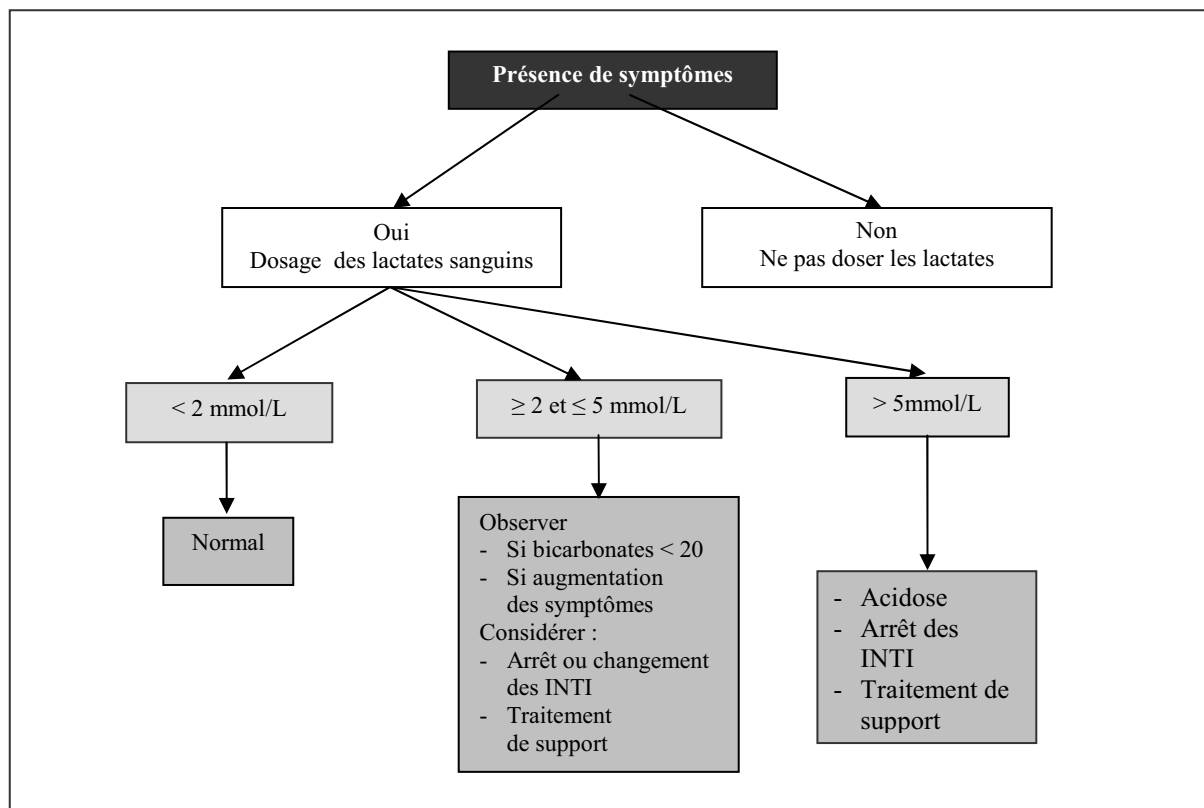
### ***Hypothyroïdie ou hyperthyroïdie***

Cette complication ne nécessite habituellement pas l'arrêt du traitement de l'hépatite C. En cas d'hypothyroïdie, un traitement de substitution avec de la thyroxine est indiqué. En cas d'hyperthyroïdie, il faut envisager un diagnostic de thyroïdite subaiguë ou, plus rarement, d'une maladie de Graves. Le diagnostic est établi au besoin à l'aide d'une scintigraphie à l'iode marqué et par le dosage des anticorps antirécepteurs de la thyreostimuline (TSH). Les symptômes peuvent être contrôlés par l'administration de bêtabloquants avec ou sans propylthiouracil. Au besoin, le suivi avec un endocrinologue est recommandé.

### ***Acidose lactique***

L'acidose lactique est une complication rare des traitements contre le VIH attribuable à une toxicité mitochondriale des INTI menant à la déplétion en ADN des mitochondries. Elle survient chez moins de 4 personnes /1 000<sup>90</sup> par année d'exposition aux INTI. Les symptômes sont peu spécifiques. Le malade se présente pour une atteinte marquée de l'état général avec inappétence, nausées, vomissements, perte de poids, asthénie importante, dyspnée, arythmie cardiaque et douleurs abdominales. Ces manifestations ont été décrites surtout chez des femmes<sup>91, 92</sup> présentant une stéatose hépatique et recevant de la stavudine, de la didanosine ou les deux. Elles résultent de la toxicité des médicaments sur les mitochondries qui empêchent ces organelles de dégrader le glucose via les voies métaboliques habituelles, phénomène qui entraîne une surproduction d'acide lactique. Le diagnostic est posé en présence d'acidose métabolique et d'une augmentation du niveau d'acide lactique sanguin au-delà de 5 mmol/L. En présence de symptômes, une élévation de l'acidémie lactique entre 2 et 5 mmol/L doit amener à considérer ce diagnostic dans certains cas (voir le tableau 20)<sup>90</sup>. Il convient toutefois de souligner que l'augmentation des niveaux sanguins d'acide lactique est fréquente. De 15 à 35 % des patients traités avec des INTI peuvent présenter une hyperlactatémie asymptomatique<sup>90</sup> sans que cela ne prédise la survenue ultérieure d'un épisode d'acidose lactique<sup>93</sup>. L'interprétation d'un résultat d'acide lactique élevé doit donc tenir compte des symptômes du patient, des niveaux de bicarbonates sanguins et, au besoin, des résultats d'un gaz artériel. Le prélèvement pour le dosage sanguin de l'acide lactique doit être fait sans garrot et acheminé sur de la glace sans délai au laboratoire. À moins que le diagnostic soit probable ou certain, et que l'arrêt des thérapies soit une urgence, il convient de consulter un expert avant de modifier ou de cesser la thérapie antirétrovirale. La ribavirine potentialiserait la toxicité mitochondriale de certains INTI<sup>94</sup>. Pour cette raison, l'administration concomitante de ddl et de ribavirine doit être évitée et les traitements à base de stavudine (d4T) doivent être utilisés avec prudence. Le dosage systématique des lactates n'est cependant pas recommandé en raison des conditions techniques difficiles de prélèvement et des limites de sensibilité et de spécificité de ce marqueur.

**TABLEAU 20**  
**Recherche et traitement de l'hyperlactatémie**



Source : adapté de Kees Brinkman, « Management of hyperlactatemia: No need for routine lactate measurements », *AIDS*, vol. 15, n° 6, 2001, p.795-797 <sup>90</sup>.

### ***Pancréatite aiguë***

Il existe une potentialisation du risque de pancréatite avec l'utilisation combinée de didanosine (ddl) et de ribavirine. Des cas de décompensations hépatiques sont survenus chez des patients cirrhotiques recevant la ribavirine et la ddl <sup>95</sup>. Pour cette raison, l'utilisation de la ddl avec la ribavirine est contre-indiquée <sup>96</sup>.

### ***Décompensation hépatique***

En cas de décompensation hépatique en cours de traitement de l'hépatite C, il faut interrompre ce traitement <sup>62, 75, 76, 96</sup>.

## **Conclusion**

Les avancées dans le traitement de l'hépatite C par la combinaison d'interféron pégylé et de ribavirine permettent d'offrir aux personnes co-infectées une possibilité d'éradiquer le virus de l'hépatite C.

Compte tenu du risque de morbidité hépatique liée à l'infection par le VHC chez les personnes séropositives pour le VIH, ce traitement d'éradication doit être offert dans tous les cas où il y a absence de contre-indication.

L'éradication du VHC permettra de diminuer la mortalité associée à la co-infection et de réduire les toxicités liées au traitement du VIH. La prise en charge intensive des effets secondaires induits par le traitement du VHC est un des facteurs de succès de ces thérapies.



## Bibliographie

1. SHERMAN, M. et autres. « The management of chronic viral hepatitis: a Canadian consensus conference 2004 », *Can J Infect Dis*, vol.15, n°6, 2004, p.313-26.
2. SULKOWSKI, M.S. et THOMAS, D.L. « Hepatitis C in the HIV-infected patient », *Clin Liver Dis*, vol.7, n°1, 2003, p.179-94.
3. BOVE, J.R. « Transfusion-associated hepatitis and AIDS. What is the risk? », *N Engl J Med*, vol.317, n°4, 1987, p.242-5.
4. GOEDERT, J.J. et autres. « Human immunodeficiency and hepatitis virus infections and their associated conditions and treatments among people with haemophilia », *Haemophilia*, vol.10, suppl.4, 2004, p.205-10.
5. AGENCE DE SANTÉ PUBLIQUE DU CANADA. *Actualités en épidémiologie sur le VIH/sida, mai 2005*, Division de la surveillance et de l'évaluation des risques, Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, Agence de santé publique du Canada, 2005, 124 p.
6. EYSTER, M.E. et autres. « Heterosexual co-transmission of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) », *Ann Intern Med*, vol.115, n°10, 1991, p.764-8.
7. LANDESMAN, S.H. et autres. « Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. The Women and Infants Transmission Study », *N Engl J Med*, vol.334, n°25, 1996, p.1617-23.
8. SULKOWSKI, M.S. et THOMAS, D.L. « Hepatitis C in the HIV-infected person », *Ann Intern Med*, vol. 138, n°3, 2003, p.197-207.
9. ZANETTI, A.R. et autres. « Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Lombardy Study Group on Vertical HCV Transmission », *Lancet*, vol.345, n°8945, 1995, p.289-91.
10. THOMAS, D.L. et autres. « Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. Women and Infants Transmission Study », *J Infect Dis*, vol.177, n°6, 1998, p.480-8.
11. RAUCH, A. et autres. « Unsafe sex and increased incidence of hepatitis C virus infection among HIV-infected men who have sex with men: the Swiss HIV Cohort Study », *Clin Infect Dis*, vol.41, n°3, 2005, p.395-402.
12. BROWNE, R. et autres. « Increased numbers of acute hepatitis C infections in HIV positive homosexual men: is sexual transmission feeding the increase? », *Sex Transm Infect*, vol.80, n°4, 2004, p.326-7.
13. BENSON, C. et autres. « Treating opportunistic infections among HIV-Infected adults and adolescents », *Morb Mortal Wkly Recomm Rep*, vol.53, n°RR15, 2004, 112 p.
14. HEALTH CANADA. *Hepatitis C – Prevention and Control: A Public Health Consensus. Laboratory Centre for Disease Control*, Health Canada, Ottawa, 1999.
15. PARENT, R. et autres. *Épidémiologie du VIH et du VHC chez les utilisateurs de drogue par injection. Rapport de surveillance 1995-30 juin 2004*, Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, Santé Canada, 2004, 48 p.
16. ALTFELD, M., WALKER, B.D. « Acute HIV-1 infection », *HIV Medicine*, 2005, p.33-37.
17. LEE, L. et autres. « Survival after AIDS diagnosis in adolescents and adults during the treatment era, United States, 1984-1997 », *JAMA*, vol.285, n°10, 2001, p.1308-15.
18. SEEF, L. « Natural history of chronic hepatitis C », *Hepatology*, vol.36, n°5, suppl.1, 2002, p.S35-46.
19. DE LÉDINGHEN, V. « Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C », *Gastroenterol Clin Biol*, vol.26, n°2, 2002, p.9-22.
20. KENNY-WALSH, E. « Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group », *N Engl J Med*, vol.340, n°16, 1999, p.1228-33.
21. FLAMM, S.L. « Chronic Hepatitis C Virus Infection », *JAMA*, vol.289, n°18, 2003, p.2413-7.
22. TRINCHET, J-C. « Histoire naturelle de l'infection VHC », *Gastroenterol Clin Biol*, numéro spécial 2, 2002, p.B144-53.


23. POYNARD, T. et autres. « A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases », *J Hepatol*, vol.38, n°3, 2003, p.257-65.
24. AJAZ, A. et KEEFFE, E.B. « Chronic hepatitis C with normal aminotransferase levels », *Gastroenterology*, vol.126, n°5, 2004, p.1409-15.
25. MATHURIN, P. et autres. « Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity », *Hepatology*, vol.27, n°3, 1998, p.868-72.
26. THOMAS, D.L. et autres. « The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors », *JAMA*, vol.284, n°4, 2000, p.450-6.
27. MEHTA, S.H. et autres. « Protection against persistence of hepatitis C », *Lancet*, vol.359, n°9316, 2002, p.1478-83.
28. SOTO, B. et autres. « Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis », *J Hepatol*, vol.26, n°1, 1997, p.1-5.
29. GARCIA-SAMANIEGO, J. et autres. « Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C », *Am J Gastroenterol*, vol.96, n°1, 2001, p.179-83.
30. BENHAMOU, Y. et autres. « Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus-and hepatitis C virus-coinfected patients: impact of protease inhibitor therapy », *Hepatology*, vol.34, n°2, 2001, p.283-7.
31. PRAKASH, O. et autres. « Hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infections in alcoholics », *Front Biosci*, n°7, 2002, p.e286-300.
32. TORRE, D. et autres. « Evolution of coinfection with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus in patients treated with highly active antiretroviral therapy », *Clin Infect Dis*, vol.33, n°9, 2001, p.1579-85.
33. SULKOWSKI, M.S. et autres. « Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection », *JAMA*, vol.283, n°1, 2000, p.74-80.
34. MOCROFT, A. et autres. « Reasons for stopping antiretrovirals used in an initial highly active antiretroviral regimen: increased incidence of stopping due to toxicity or patient/physician choice in patients with hepatitis C coinfection », *AIDS Res Hum Retroviruses*, vol.21, n°9, 2005, p.743-52.
35. BRAITSTEIN, P. et autres. « Effect of serostatus for hepatitis C virus on mortality among antiretrovirally naive HIV-positive patients », *CMAJ*, vol.73, n°2, 2005, p.160-4.
36. BELD, M. et autres. « 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*, vol.94, n°4, 1999, p.1183-91.
37. KAO, J.H. et autres. « Chronic hepatitis C without anti-hepatitis C antibodies by second-generation assay. A clinicopathologic study and demonstration of the usefulness of a third-generation assay », *Dig Dis Sci*, vol.41, n°1, 1996, p.161-5.
38. BARIL, J-G. et autres. « La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH – Guide pour les professionnels de la santé du Québec », ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, 2002, 93 pages. En cours de révision.
39. PHILLIPS, A. et CASCADE collaboration. « Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naive individuals and those treated in the monotherapy », *AIDS*, vol.18, n°1, 2004, p.51-8.
40. PUGH, R.H. et autres. « Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices », *Br J Surg*, vol.60, n°8, 1973, p.646-9.
41. MURPHY, D. et autres. « Use of nucleotide sequence analysis of the NS5B region for routine genotyping of hepatitis C virus : identification of numerous variants not classifiable into the known HCV genotypes », *Hepatology*, vol.38, suppl.1, 2003, p.423.
42. PIROTH, L. « Classifications des hépatites chroniques » dans Société française de lutte contre le sida, avril 2005, [www.sfls.aei.fr/diaporamas/piroth\\_2/diaporama\\_piroth\\_2.asp](http://www.sfls.aei.fr/diaporamas/piroth_2/diaporama_piroth_2.asp)
43. KNOPELL, R.G. et autres. « Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis », *Hepatology*, vol.1, n°5, 1981, p.431-5.
44. ALBERTI, A. et autres. « Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients », *J Hepatol*, vol.42, n°5, 2005, p.615-24.



45. BROOK, M.G. et autres. « BHIVA guidelines on HIV and chronic hepatitis: coinfection with HIV and hepatitis B virus infection », *HIV Med*, vol.6, suppl. 2, 2005, p.84-95.
46. CASSEB, J. et autres. *Efficacy to hepatitis B vaccination and its relationship with T CD45RA+ (naïve) and CD45RO+ (memory) subsets in HIV-1-infected subjects*, XV International AIDS Conference, 11-16 juillet 2004, Bangkok, Thaïlande, abrégé B10392.
47. REY, D. et autres. « Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load », *Vaccine*, vol.18, n°13, 2000, p.1161-5.
48. MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX DU QUÉBEC. *Protocole d'immunisation du Québec*, mise à jour décembre 2005, 471 pages.
49. POWELL, E.E., JONSSON, J.R., CLOUSTON, A.D. « Steatosis: co-factor in other liver diseases », *Hepatology*, vol.42, n°1, 2005, p.5-13.
50. YENI, P. et autres. « Treatment for adult HIV infection. 2004 recommendations of the IAS-USA Panel Guidelines », *JAMA*, vol. 292 n° 2, 2004, p.251-65.
51. SULKOWSKI, M.S. et autres. « Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections », *Hepatology*, vol.35, n°1, 2002, p.182-9.
52. PUOTI, M. et autres. « Severe hepatotoxicity during combination antiretroviral treatment: incidence, liver histology, and outcome », *J Acquir Immune Defic Syndr*, vol.32, n°3, 2003, p.259-67.
53. LAW, W.P. et autres. « Risk of severe hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in the HIV-NAT Cohort, Thailand, 1996-2001 », *AIDS*, vol.17, n°15, 2003, p.2191-9.
54. LANDOVITZ, R. et SAX, P.E. « NRTI-associated mitochondrial toxicity », *AIDS Clin Care*, vol.13, n°5, 2001, p.43-49.
55. SORIANO, V. et autres. « Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from the HIV-HCV International Panel », *AIDS*, vol.16, n°6, 2002, p.813-28.
56. JOHN, M. et autres. « Hepatitis C virus-associated hepatitis following treatment of HIV-infected patients with HIV protease inhibitors: an immune restoration disease? », *AIDS*, vol.12, n°17, 1998, p.2289-93.
57. BARIL, J-G. et autres. « HIV-associated lipodystrophy syndrome: a review of clinical aspects », *Can J Infect Dis*, vol.16, n°4, 2005, p.233-43.
58. VISNEGARWALA, F. et autres. « Prevalence of diabetes mellitus and dyslipidemia among antiretroviral naive patients co-infected with hepatitis C virus (HCV) and HIV-1 compared to patients without co-infection », *J Infect*, vol.50, n°4, 2005, p.331-7.
59. DUONG M. et autres. « Association between insulin resistance and hepatitis C virus chronic infection in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients undergoing antiretroviral therapy », *J Acquir Immune Defic Syndr*, vol.27, n°3, 2001, p.245-50.
60. MARTIN-CARBONERO, L. et autres. « Incidence of liver injury after beginning antiretroviral therapy with efavirenz or nevirapine », *HIV Clin Trials*, vol.4, n°2, 2003, p.115-20.
61. KONTORINIS, N. et DIETERICH D.T. « Toxicity of non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors », *Semin Liver Dis*, vol.23, n°2, p.173-82.
62. MONFORTE, A.A. et autres. « Low frequency of severe hepatotoxicity and association with HCV coinfection in HIV-positive patients treated with HAART », *J Acquir Immune Defic Syndr*, vol.28, n°2, 2001, p.114-23.
63. BOEHRINGER-INGELHEIM, *Monographie Viramune (névirapine)*, janvier 2005, 45 pages.
64. CHUNG, R.T. et autres. « Immune recovery is associated with persistent rise in hepatitis C virus RNA, infrequent liver test flares, and is not impaired by hepatitis C virus in co-infected subjects », *AIDS*, vol.16, n°14, 2002, p.1915-23.
65. DORE, G. et SASADEUSZ, J. (eds.). *Coinfection – HIV and viral hepatitis: a guide for clinical management*, Australasian Society for HIV Medicine Inc., 2005, 36 pages.
66. BOSSI, P. et autres. « High indinavir plasma concentrations in HIV-positive patients co-infected with hepatitis B or C virus treated with low doses of indinavir and ritonavir (400/100 mg twice a day) plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors », *AIDS*, vol.17, n°7, 2003, p.1108-10.
67. REGAZZI, M.B. et autres. « Clinical pharmacokinetics of nelfinavir and its metabolite M8 in HIV/HCV co-infected patients with and without cirrhosis », *Antimicrob Agents Chemother*, vol.49, n°2, 2005, p.643-9.

68. ARRIBAS, J. et autres. *Evaluation of the multiple-dose pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir in HIV and HCV co-infected subjects with mild or moderate hepatic insufficiency*, 9<sup>th</sup> European AIDS Conference, 25-29 octobre 2003, Varsovie, Pologne, abrégé F2/6.
69. VERONESE, L. et autres. « Single-dose pharmacokinetics of amprenavir, a human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor, in subjects with normal or impaired hepatic function », *Antimicrob Agents Chemother*, vol.44, n°4, 2000, p.821-6.
70. GIBBONS, S. et autres. *Therapeutic drug monitoring of NNRTIs in patients with hepatic dysfunction*, 6<sup>th</sup> International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 17-21 novembre 2002, Glasgow, Écosse, abrégé P174.
71. DE MAAT, M.M. et autres. « Population pharmacokinetics of nevirapine in an unselected cohort of HIV-1-infected individuals », *Br J Clin Pharmacol*, vol.54, n°4, 2002, p.378-85.
72. ARANZABAL, L. et autres. *HAART-associated hepatotoxicity in HIV/HCV co-infected patients: the role of liver histologic damage and drug levels*, 7<sup>th</sup> International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 14-18 novembre, 2004, Glasgow, Écosse, abrégé PL10.3.
73. BARREIRO, P. et autres. *Liver toxicity with nevirapine: incidence and risk factors*, 7<sup>th</sup> International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 14-18 novembre 2004, Glasgow, Écosse, abrégé P157.
74. KHALIQ, Y. et autres. « Single and multiple dose pharmacokinetics of nelfinavir and CYP2C19 activity in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic liver disease », *Br J Clin Pharmacol*, vol. 50, n°2, 2000, p.108-15.
75. HOFFMANN-LA ROCHE LIMITÉE, *Monographie Pegasys RBV*, décembre 2005, 27 pages.
76. SCHERING CANADA INC, *Monographie Pegatron<sup>MD</sup>*, mai 2004, 27 pages.
77. SORIANO, V. et autres. « Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection », *AIDS*, vol.18, n°1, 2004, p.1-12.
78. TOCCI, G., et autres. « Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b », *N Engl J Med*, vol.346, n°14, 2002, p.1091-2.
79. DOMINGUEZ, S. et autres. *Safety and efficacy of a 24-week course of pegylated interferon- $\alpha$ 2a and ribavirin for the treatment of acute HCV infection in HIV*, 10<sup>th</sup> European AIDS Conference, 17-20 novembre 2005, Dublin, Irlande, abrégé PS7/6.
80. VOGEL, M. et autres. *The treatment of acute hepatitis C infection in HIV-infected patients - a retrospective analysis of 10 cases in a multicenter setting*, XIV International AIDS Conference, 11-16 juillet 2004, Bangkok, Thaïlande, abrégé MoPeB3328.
81. BUTT, A. « Fatal lactic acidosis and pancreatitis associated with ribavirin and didanosine therapy », *AIDS Read*, vol.13, n°7, 2003, p.344-8.
82. HESTER, J. et autres. *Pancreatitis: an emerging complication of HCV treatment in HIV coinfecting patients treated with ddI/d4T containing regimens*, 41<sup>st</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 16-19 décembre 2001, Chicago (IL), États-Unis, abrégé H-739.
83. JAECKEL, E. et autres. « Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b », *N Engl J Med*, vol.345, n°20, 2001, p.1452-7.
84. LAGUNO, M. et autres. « Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients », *AIDS*, vol.18, n°13, 2004, p.F27-36.
85. CARRAT, F. et autres. « Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients : a randomized controlled trial », *JAMA*, vol.292, n°23, 2004, p.2839-48.
86. TORRIANI, F.J. et autres. « Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients », *N Engl J Med*, vol.351, n° 5, 2004, p.438-50.
87. CHUNG, R. et autres. « Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfecting persons », *N Engl J Med*, vol.351, n°5, 2004, p.451-9.
88. HADZIYANNIS, S. et autres. « Peginterferon alpha-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C : a randomized study of treatment duration and ribavirin dose », *Ann Intern Med*, vol.140, n°5, 2004, p.346-55.
89. ALVAREZ, D. et autres. *Impact of zidovudine on anemia and epoetin-alfa use during pegylated interferon/ribavirin therapy for HCV in HIV-infected persons*, 12<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 22-25 février 2005, Boston (MA), États-Unis, abrégé 927.

90. BRINKMAN, K. « Management of hyperlactatemia: no need for routine lactate measurements », *AIDS*, vol.15, n°6, 2001, p.795-7.
91. BONNET, F. et autres. « Risk factors for lactic acidosis in HIV-infected patients treated with nucleoside reverse-transcriptase inhibitors: a case-control study », *Clin Infect Dis*, vol.36, n°10, 2003, p.1324-8.
92. CARR, A. « Lactic acidemia in infection with human immunodeficiency virus », *Clin Infect Dis*, vol.36, suppl.2, 2003, p.S96-100.
93. MOYLE, G.J. et autres. « Hyperlactataemia and lactic acidosis during antiretroviral therapy: relevance, reproducibility and possible risk factors », *AIDS*, vol.16, n°10, 2002, p.1341-9.
94. LAGUNO, M. et autres. « Incidence and risk factors for mitochondrial toxicity in treated HIV/HCV-coinfected patients », *Antivir Ther*, vol.10, n°3, 2005, p.423-9.
95. MAUSS, S. et autres. « Risk factors for hepatic decompensation in patients with HIV/HCV coinfection and liver cirrhosis during interferon-based therapy », *AIDS*, vol.18, n°13, 2004, p.F21-5.
96. HOFFMANN-LA ROCHE LIMITÉE, *Monographie Copegus (ribavirin)*, juin 2005, 27 pages.

 Ce guide pratique résulte du travail d'un groupe d'experts du Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH, en collaboration avec des hépatologues et gastro-entérologues. Le Groupe a été mandaté pour étudier la situation et la complexité de la co-infection VIH-VHC. Ce document s'appuie sur une revue de la littérature scientifique et reflète l'état des connaissances pour le suivi et les traitements.

L'infection concomitante par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et par celui de l'hépatite C (VHC) constitue un problème complexe et fréquent. Depuis 1996, des thérapies antirétrovirales efficaces ont amélioré la survie des personnes porteuses du VIH, maintenant des complications tardives de l'hépatite C avec morbidité et mortalité chez ces personnes sont présentes souvent.

Une prévalence croissante de la co-infection VIH-VHC est constatée pour plus de 25 % des personnes porteuses du VIH au Canada. Il en résulte une demande accrue de services pour des personnes socialement vulnérables et difficiles à traiter, notamment à cause des problèmes liés à l'observance du traitement. Les interactions au niveau de la pathogenèse, la complexité de la prise en charge clinique et du traitement de ces deux infections représentent un défi pour les cliniciens et pour le système de santé. Pour un suivi optimal, une prise en charge globale par des équipes multidisciplinaires est souhaitable. Car la prise en charge globale et intensive des effets secondaires induits par le traitement du VHC est un des facteurs de succès de ces thérapies.

Les avancées dans le traitement de l'hépatite C permettent d'offrir aux personnes co-infectées une possibilité d'éradiquer l'infection à VHC. Compte tenu du risque de morbidité hépatique liée à l'infection à VHC chez les personnes séropositives pour le VIH, ce traitement d'éradication doit être offert dans tous les cas où il y a absence de contre-indication. L'éradication du VHC diminuera la mortalité associée à la co-infection et réduira les risques de transmission et les toxicités liées au traitement du VIH.

[www.msss.gouv.qc.ca](http://www.msss.gouv.qc.ca)