

COINFECTION VIH-VHC

Anaïs Vallet-Pichard & Stanislas Pol

Université Paris Descartes; INSERM U. 567; APHP, Unité d'Hépatologie, Groupe Hospitalier Cochin – Saint Vincent de Paul

Introduction

Environ 25% des personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sont co-infectées par le virus de l'hépatite C (VHC)⁽¹⁾. De nombreuses études ont montré que l'infection par le VIH aggrave le pronostic de l'infection par le VHC, avec une progression deux fois plus rapide de la fibrose et donc du risque de cirrhose et, en cas de cirrhose, un risque d'évolution vers la cirrhose décompensée environ 5 fois supérieur^(2, 3). Dans les 10 à 15 ans suivant l'infection par le VHC, 25% des patients co-infectés VIH vont développer une cirrhose contre 2 à 6% des patients non infectés par le VIH, en l'absence de prise en charge spécifique. Ainsi, alors que la mise à disposition de traitements antirétroviraux hautement actifs a permis une diminution spectaculaire de la mortalité liée au VIH, la mortalité imputable à l'hépatite chronique C continue d'être en augmentation, correspondant à 11% des décès en 2005, ce qui en fait la deuxième à troisième cause de décès non liés au VIH chez ces patients⁽⁴⁾. C'est souligner la nécessité d'obtenir une éradication virale C chez ces patients co-infectés, car elle permet une amélioration histologique qui se traduit à moyen terme par une réduction conséquente de la morbidité et de la mortalité d'origine hépatique⁽⁵⁻⁷⁾.

Des progrès thérapeutiques significatifs ont été réalisés depuis 20 ans et le traitement actuel en 2009 combinant l'interféron pégylé et la ribavirine permet d'obtenir une éradication virale (réponse virologique prolongée ou RVP) chez 55 à 60% des patients mono-infectés par le VHC⁽⁸⁻¹⁰⁾. Chez les patients co-infectés par le VIH, les résultats sont inférieurs, les premiers essais thérapeutiques rapportant un taux de RVP oscillant entre 27% et 44%, avec un taux supérieur pour les génotypes 2 et 3 (de 44 à 73%) et moindre pour les génotypes 1 et 4 (14 à 38%)⁽¹¹⁻¹⁴⁾. Aux craintes des patients sur la tolérance et l'observance du traitement se sont donc ajoutées celles des médecins quant aux chances de succès thérapeutique jugées parfois modestes, le tout aboutissant à un taux de traitement antiviral C anormalement faible dans cette population⁽¹⁵⁾.

Ces éléments ont rapidement souligné l'intérêt d'une meilleure compréhension des déterminants de la réponse au traitement anti-VHC, des facteurs prédictifs de l'efficacité et de la toxicité du traitement anti-VHC, des interactions potentielles avec les traitements antirétroviraux et la nécessité d'une optimisation de ce traitement chez les patients co-infectés par le VIH.

Cette amélioration des connaissances, et par là même des pratiques incluant l'analyse des cinétiques virales précoces, l'optimisation des doses et des durées des traitements, a permis d'augmenter le taux de RVP ces cinq dernières années à environ 50%, non seulement dans quelques essais récents^(16, 17) mais aussi dans la vraie vie^(5, 7). En parallèle, une augmentation significative et récente du pourcentage de patients co-infectés VIH traités pour leur hépatite chronique C (46%) a été observée en France⁽¹⁵⁾. Même si ces résultats sont encourageants, ils sont néanmoins assez variables selon les centres et les pratiques, et restent globalement insuffisants.

Traitement de l'Hépatite C Chronique chez les Patients Co-Infectés VHC-VIH

Il est recommandé d'envisager le traitement par interféron pégylé et ribavirine chez les patients co-infectés VHC-VIH en cas de fibrose F1. Dans la mesure du possible le traitement anti-VHC doit être instauré avant la mise en route du traitement antirétroviral. Inversement, si le traitement antiviral C ne peut être débuté (ou en cas d'échec), il est recommandé de débiter le traitement antirétroviral, même en cas de CD4 >350/mm³, et ce pour limiter la progression de la fibrose; en effet le délai entre l'infection par le VIH et la mise sous traitement antirétroviral est un facteur associé à la présence d'une fibrose extensive.

Le taux de réponse virologique prolongée avec l'association interféron pégylé et ribavirine était au plus de 44% dans les premiers essais princeps mais se rapproche des taux observés chez les patients mono-infectés grâce à l'optimisation du traitement incluant: 1. les modifications des doses, notamment de ribavirine car les premiers essais ont été menés avec des posologies initiales de 600 à 800mg que l'on sait insuffisantes, particulièrement pour les génotypes «difficiles à traiter»; les modifications de la durée, prolongée de 48 à 72 semaines en l'absence de réponse virologique rapide définie par un ARN VHC indétectable après 4 injections d'Interféron et donc 4 semaines de traitement); 3. les modifications du traitement antirétroviral associé, afin de réduire les risques d'hématotoxicité accrue (anémie et neutropénie pour la zidovudine), de mitochondriopathie (didanosine, stavudine) voire d'interaction avec l'absorption de la ribavirine (abacavir par exemple).

Chez les patients co-infectés VHC-VIH, les facteurs prédictifs de réponse virale prolongée sont les génotypes non 1 ou 4, une charge virale du VHC faible, des transaminases >3 fois la limite supérieure de la normale et l'absence de traitement par inhibiteurs de protéase ou par inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse⁽¹¹⁻¹⁸⁾.

Recebido em 21/05/2009

Aceito em 09/06/2009

Endereço para correspondência: Dr. Stanislas Pol, Unité d'Hépatologie - Hôpital Cochin - 27 rue du Faubourg Saint Jacques, 75014 Paris, France. E-mail: stanislas.pol@cch.aphp.fr.

Gazeta Médica da Bahia

2009;79 (Supl.2):19-23

© 2009 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

Les cinétiques virales précoces ont un intérêt majeur dans le suivi du traitement. En cas d'efficacité thérapeutique, elles constituent une information de soutien pour le patient et en cas d'inefficacité elles permettent de stopper précocement un traitement inutile. La négativation de l'ARN du VHC à S4 (réponse virologique rapide) est le meilleur marqueur prédictif de réponse virologique prolongée (valeur prédictive positive ou VPP de 97% dans l'essai Ribavirine). Inversement, l'absence de réduction de plus de 2 log de l'ARN du VHC après 12 injections d'interféron (S12) est prédictive de l'absence de réponse virologique prolongée dans plus de 95% des cas. La valeur prédictive positive de la réponse virologique précoce à S12 (négativation de l'ARN du VHC ou baisse de plus de 2 log) n'est que de 60%. Un ARN du VHC qui reste >350 UI/mL à S12 ne permet pas d'espérer de RVP, au moins dans l'essai EPIC (17). En pratique, chez les patients qui n'ont pas de négativation de l'ARN du VHC à S4 mais qui ont un ARN du VHC indétectable ou < à 500 UI/mL à S12, se pose la question de prolonger le traitement pour une durée de 72 au lieu de 48 semaines.

L'adhérence au traitement les 3 premiers mois de traitement est ainsi cruciale du fait de l'importance de la réponse virologique rapide ou précoce pour obtenir une réponse virologique prolongée. Il est donc essentiel de limiter les réductions de doses d'interféron et surtout de ribavirine et de prescrire de bonnes doses de ribavirine, probablement 15mg/kg/j, qui pourra être modulée selon les dosages sériques de ribavirine^(17, 19).

Le taux de rechute des patients co-infectés VHC-VIH traité par interféron pégylé et ribavirine est de l'ordre de 20% : 33% en cas de génotype 1, 18% en cas de génotype 2 ou 3 et 21% en cas de génotype 4⁽²⁰⁾. Les facteurs de risque de rechute sont une charge virale initiale du VHC élevée et l'absence de réponse virologique rapide⁽²⁰⁻²¹⁾. Par analogie avec ce qui est observé dans la mono-infection VHC, il est probable que le risque de rechute soit également augmenté chez les patients ayant une fibrose F3-4, un âge supérieur à 40 ans et ayant reçu de l'interféron pégylé alpha-2a⁽²²⁾.

L'impact du traitement antirétroviral sur la réponse virologique soutenue du fait d'interaction avec le traitement antiviral C entraînant réduction voire arrêt de l'interféron ou de la ribavirine nous amène à exclure un certain nombre d'analogues nucléosidiques (didanosine, stavudine) pour éviter les mitochondriopathies⁽²³⁾ voire les décompensations sévères et de discuter pour l'Abacavir, soit d'une exclusion soit d'un monitoring des taux sériques pour éviter une perte de chance⁽²⁴⁾: il est probable que l'interaction abacavir-ribavirine induise une exposition insuffisante à la ribavirine, justifiant une augmentation des doses⁽²⁴⁻²⁶⁾.

Impact Histologique du Traitement Antiviral C

Le traitement antiviral C permet d'espérer une guérison virologique complète. La réduction de l'activité nécrotico-inflammatoire permet habituellement la stabilisation puis la régression de la fibrose, au moins chez les patients répondeurs

au traitement. Une comparaison des biopsies pré- et post-thérapeutiques (pour 205 paires de biopsies) a été réalisée dans l'étude Ribavirine. Une réduction significative et une stabilisation de l'activité nécrotico-inflammatoire a été observée respectivement en cas de réponse virologique prolongée et chez les patients non répondeurs. Il n'y a pas eu de régression de la fibrose en cas de réponse virologique prolongée et il a été observé une aggravation de la fibrose chez les patients non répondeurs. En analyse multivariée, la didanosine et l'absence de réponse virologique prolongée étaient significativement associées à l'aggravation de la fibrose. La non réversibilité de la fibrose chez les sujets co-infectés VIH-VHC traités est certes liée à l'absence de réponse virologique prolongée comme pour la population mono-infectée VHC mais suggère des co-facteurs de majoration de la fibrose, tels que la toxicité mitochondriale des antirétroviraux et particulièrement de la didanosine. Dans la cohorte RIBAVIRINE ANRS-HC02 (suivi prospectif de 383 sujets co-infectés VIH-VHC traités) avec une médiane de 60 mois, 21 patients (5%) ont eu un événement hépatique: tous étaient des sujets non répondeurs et 20 patients avaient une fibrose \geq F3. En analyse multivariée, les facteurs associés à la survie sans événement étaient la réponse au traitement antiviral, une fibrose < F3 et un taux de lymphocytes CD-4 pré-thérapeutique >350/mL. Ces données illustrent l'importance d'interventions thérapeutiques précoces pour optimiser les chances d'un succès thérapeutique (éradication virale complète) et pour réduire les risques de survenue de complications chez les patients les plus graves.

Impact de la Stéatose

La stéatose est observée chez environ 25 à 70% des sujets infectés par le VIH⁽²⁷⁻³¹⁾. Cette stéatose était majoritairement liée à la dénutrition et aux infections opportunistes à l'époque du Sida⁽³¹⁻³³⁾ et principalement rapportée à l'époque des traitements antirétroviraux aux analogues nucléosidiques voire aux inhibiteurs de protéase et aux cytopathies mitochondriales avec pour plus grande fréquence la didanosine et la stavudine par rapport aux autres analogues⁽³⁴⁾. Se rajoutent la lipodystrophie, favorisée par les traitements antiviraux dont les inhibiteurs de protéase, associée à la stéatose de même que les autres causes de stéatose (syndrome métabolique incluant hyperlipidémie, diabète) responsables d'une insulino-résistance⁽²⁷⁾. Chez les sujets infectés par le VIH, les autres causes de stéatose telles que l'alcool, le syndrome métabolique ou l'infection par le virus C participent à majorer la stéatose⁽³⁵⁾.

Dans l'étude RIBAVIRINE ANRS-HC02., la stéatose évaluée chez 395 patients co-infectés inclus dans l'essai pour lesquels les données histologiques étaient disponibles, a été notée chez 241 patients (61%)⁽³¹⁾. Parmi eux, 38% avaient une stéatose de grade I (moins de 30% des hépatocytes contenant du gras), 64 soit 16% une stéatose de grade II (30 à 70% de gras dans les hépatocytes) et enfin 28 patients (7%) avaient une stéatose de grade III (plus de 70%). En analyse multivariée les 5 facteurs

indépendants associés à la stéatose étaient le génotype 3 (odds ratio 3,02; IC à 95% : 1,91-4,79; $p < 0,0001$), le score de fibrose en Métavir (odds ratio 1,43; IC à 95% : 1,11-1,84; $p = 0,053$), l'index de masse corporelle (odds ratio: 1,13; IC à 95% : 1,05-1,21; $p = 0,0013$), la charge virale (odds ratio: 1,65; IC à 95% : 1,22-2,23; $p = 0,0012$) et la ferritinémie (odds ratio: 1,13; IC à 95% : 1,06-1,21; $p < 0,0003$). Dans la mesure où le génotype 3 est stéatogénique⁽³⁶⁾, la stratification entre génotypes 1 et 3 a permis de montrer que les facteurs indépendamment associés à la stéatose chez les sujets infectés par un génotype 3 étaient le BMI et la charge virale et pour les patients infectés par un génotype 1, le score de fibrose de Métavir, le BMI et la ferritine. Le traitement antirétroviral semble finalement rarement associé à la stéatose⁽³⁰⁻³¹⁾.

L'impact de la stéatose sur le risque de progression de la fibrose est réel dans la co-infection, comme dans la mono-infection. La stéatose apparaît en analyse multivariée comme l'un des éléments principaux associés à la progression de la fibrose chez les patients ayant des biopsies sériées à environ 3 ans d'intervalle (28 % d'une progression de plus de 2 points)⁽³⁷⁾.

Dans l'essai APRICOT, de même que dans l'essai RIBAVIC ANRS-HC02., la stéatose ne semblait pas influencer le taux de réponse virologique prolongée.

En résumé, la stéatose au cours de l'infection par le VIH est fréquente et multi-factorielle. Elle est associée à des facteurs modifiables métaboliques (HDL cholestérol bas, lipodystrophie, index de masse corporelle) mais aussi à l'infection virale C qui doit être traitée. Au cours de la co-infection VIH-VHC, la stéatose augmente la fibrose mais ne semble pas influencer le taux de réponse virologique prolongée qui permettra une réduction significative de la stéatose.

Rôle des Marqueurs de Fibrose au Cours du Traitement de l'Hépatite C chez les Co-Infectés VIH-VHC

De nombreuses études ont rapporté l'impact délétère de l'hépatite C sur la morbidité et de mortalité chez les patients infectés par le VIH d'autant plus que le développement des thérapies antirétrovirales a diminué le poids des différentes infections opportunistes^(38, 39). Il a également été montré que la biopsie hépatique représentait un des freins de la prise en charge de l'hépatite C chez les patients co-infectés⁽¹⁵⁾. Poser l'indication du traitement anti-VHC implique la connaissance précise de l'étendue des lésions hépatiques. Depuis quelques années, la place de la ponction biopsie hépatique (PBH) pour l'évaluation des lésions hépatiques est discutée: ses risques ne sont pas nuls (morbidité 0,3%-0,5% et mortalité 0,03%-0,1%) et ses résultats sont soumis d'une part à une variabilité inter- et intra-observateur et d'autre part à la qualité variable du prélèvement. Plusieurs alternatives non invasives ont été proposées et appliquées aux patients co-infectés VIH-VHC pour évaluer le stade de fibrose, l'activité inflammatoire voire la stéatose.

Le premier objectif de l'étude Fibrovic (Fibrovic 1) a été d'évaluer, de manière exhaustive et indépendante, les valeurs

diagnostiques des scores évaluant la fibrose hépatique chez les patients co-infectés VIH-VHC de l'étude Ribaviv ANRS-HC02. Parmi les tests analysés de marqueurs biologiques non invasifs de fibrose hépatique [Fibrotest, index de Forns, index APRI, Hépascore, Fibromètre, SHASTA et Fib-4], trois tests étaient particulièrement performants et applicables à tous les patients : Fibromètre (FM), Hépascore (HS), Fibrotest (FT) avec des AUC respectivement à 0,86, 0,84 et 0,78, comparativement aux données de la biopsie hépatique. Les autres tests analysés n'étaient applicables qu'à 37 à 61% des patients, avec de moins bonnes performances diagnostiques et des AUC plus faibles⁽⁴⁰⁾.

Le deuxième objectif de l'étude Fibrovic (Fibrovic 2) était l'utilisation des méthodes non invasives pour évaluer l'efficacité des traitements antiviraux dans cette même population. Chez les 114 patients évaluable, les répondeurs virologiques avaient une diminution significative de tous les marqueurs non invasifs de fibrose testés [(FT), index de Forns, index APRI, (HS), (FM), SHASTA et Fib-4]. Cette baisse était nulle ou non significative chez les patients non répondeurs virologiques. Chez les patients co-infectés VIH-VHC ayant reçu un traitement anti-VHC, les scores non invasifs de fibrose hépatique semblent donc plus sensibles que la PBH pour la détection d'une évolution de la fibrose, indépendamment du stade d'activité nécrotico-inflammatoire⁽⁴¹⁾.

Ces 2 études soulignent l'intérêt de l'utilisation des marqueurs non invasifs en tant qu'évaluateur de la fibrose hépatique chez les patients co-infectés VIH-VHC, tant sur le plan diagnostique que sur le plan de l'évaluation de la réponse thérapeutique.

Rôle de l'Insulino-Résistance au Cours du Traitement de l'Hépatite C chez les Co-Infectés VIH-VHC

De nombreuses études ont montré qu'il existait une association entre l'insulino-résistance (IR) et la fibrose hépatique et une diminution de la réponse au traitement par Interféron pégylé et Ribavirine en cas d'insulino-résistance évaluée par le score HOMA (Homeostasis Assesment)^(42, 43). Nous avons évalué l'impact de l'insulino-résistance sur la stéatose et la fibrose hépatique dans une étude cas-témoin comparant 205 sujets VIH-VHC (cohorte ANRS HC02) et 205 sujets VHC (étude Fibroscore) appariés sur l'âge et le sexe⁽⁴⁴⁾. Chez les sujets co-infectés, l'IR ne semblait associée ni à la stéatose ni à la fibrose extensive contrairement aux VHC mono-infectés.

L'impact de l'insulino-résistance (définie par un HOMA supérieur à 2,5 et présente chez 32%) des patients sur la réponse virologique prolongée a été évalué chez les patients co-infectés VIH-VHC (45). En analyse multivariée, la réponse virologique prolongée (96/238=40%) était indépendamment associée à un HOMA <2,5 (OR: 0,49), à l'âge (OR: 0,90), aux génotypes 2,3 (OR: 3,39). L'amélioration de la sensibilité à l'insuline chez les patients co-infectés pourrait être une voie thérapeutique complémentaire intéressante pour optimiser les chances de guérison virologique aux traitements anti-VHC,

même si les résultats d'une telle démarche par la metformine, ne sont pas convaincants dans la mono-infection.

Conclusions

La prise en charge de la co-infection VIH-VHC s'est transformée ces dernières années. La modification des pratiques apportée par l'apprentissage sur le terrain de la bithérapie pégylée a été largement relayée par la Conférence Internationale de Consensus sur la co-infection⁽⁴⁶⁾. Les résultats modestes obtenus dans les essais co-infections indiscutablement liés à des posologies insuffisantes de Ribavirine ou une trop grande fréquence de suspensions thérapeutiques a conduit ainsi à anticiper des pratiques plus audacieuses avec des «bonnes doses» de Ribavirine (probablement 15mg/kg/jour) et une modulation de la durée de traitement en fonction des cinétiques virales précoces à l'instar de ce qui est fait dans la mono-infection. Si une réponse virologique rapide (négativisation de l'ARN VHC à S4) peut poser la question d'une réduction de la durée de traitement, particulièrement chez les patients infectés par des génotypes 2 ou 3, une réponse virologique plus lente (ARN VHC détectable à S4 mais indétectable à S12) pose la question d'une prolongation de la durée des traitements pour 72 semaines. L'efficacité en a été clairement rapportée par l'augmentation des doses et des durées quel que soit le génotype viral dans l'étude Presco.

Les modulations de durée, les modulations de doses et notamment de Ribavirine autorisées par les facteurs de croissance hématopoïétiques, les cinétiques virales précoces constituent une règle universelle de la prise en charge de l'infection virale C au-delà de l'infection par le VIH. La stéatose, parfois associée à une fibrose plus marquée et associée à une moindre réponse virologique prolongée chez le sujet mono-infecté voire à une charge virale supérieure, justifie une prise en charge adaptée à la thérapeutique de façon à optimiser l'efficacité du traitement antiviral. La gestion des nouveaux traitements antirétroviraux, le contrôle du syndrome métabolique, la prise en charge alcoolique pour réduire la surconsommation d'alcool sont autant d'éléments participant de l'efficacité thérapeutique dans le cadre d'une prise en charge transdisciplinaire.

L'ensemble de ces informations nous a permis d'au moins tripler l'efficacité thérapeutique associée à l'Interféron pégylé et à la Ribavirine dans le cadre de l'infection virale C du sujet infecté par le VIH. L'amélioration des résultats récemment obtenus est une étape qu'il faut probablement dépasser par la mise en place de nouveaux protocoles audacieux utilisant des fortes doses de Ribavirine, des modulations de la durée de traitement en fonction des cinétiques virales précoces et certainement, à très court terme, utilisant des inhibiteurs de protéase. L'approche transdisciplinaire permettant de répondre aux nombreuses questions posées par le terrain sur les différents sujets qu'aucun d'entre nous ne peut légitimement dominer, devra être renforcée. Les pharmacocinéticiens à la

fois pour les dosages de Ribavirine et du fait des interactions potentielles entre les inhibiteurs de protéase de type télaprévir ou bocéprévir, le cytochrome P450 et les antirétroviraux devront certainement rejoindre ce groupe multidisciplinaire.

Références

1. Larsen C, Pialoux G, Salmon D, et al. Prevalence of hepatitis C and hepatitis B infection in the HIV-infected population of France, 2004. *Euro Surveill* 13, 2008.
2. Graham C, Baden L, Yu E, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 33: 562-569, 2001.
3. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *Aids* 22: 1979-1991, 2008.
4. Lewden C, May T, Rosenthal E, et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The „Mortalité 2000 and 2005“ surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr* 48: 590-598, 2008.
5. Dominguez S, Valantin M, Duvivier C, et al. Long-term Impact of Interferon (IFN)-based Therapy on Liver-related Decompensation, Hepato-cellular Carcinoma (HCC) and Liver Death in HIV/HCV Co-infected Patients: A Retrospective Cohort Study (Intercept). *In: 11th European AIDS Conference*. Madrid (Espagne), 2007.
6. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Lopez Aldeguer J, et al. Sustained Virological Response to Interferon plus Ribavirin Reduces Liver-related Complications and Mortality in HIV/HCV-co-infected Patients. *In: 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Boston (USA), 2008.
7. Piroth L, Martha B, Minello A, Grappin M and Chavanet P. Treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients: From clinical trials to field practice. *Scand J Infect Dis* 40: 561-564, 2008.
8. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 358: 958-965, 2001.
9. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 347: 975-982, 2002.
10. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 140: 346-355, 2004.
11. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 292: 2839-2848, 2004.
12. Chung R, Andersen J, Volberding P, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 351: 451-459, 2004.
13. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 351: 438-450, 2004.
14. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *Aids* 18: F27-36, 2004.
15. Cacoub P, Halfon P, Rosenthal E, et al. Treatment of hepatitis C virus in human immunodeficiency virus infected patients in "real life": modifications in two large surveys between 2004 and 2006. *J Hepatol* 48: 35-42, 2008.
16. Crespo M, Sauleda S, Esteban JI, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin vs interferon alpha-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients. *J Viral Hepat* 14: 228-238, 2007.

17. Nunez M, Miralles C, Berdun MA, et al. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial. *AIDS Res Hum Retroviruses* 23:972-982, 2007.
18. Dore GJ, Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Brau N, Sulkowski M, Lamoglia RS, et al. Baseline factors prognostic of sustained virological response in patients with HIV-hepatitis C virus coinfection. *AIDS* 21: 1555-1559, 2007.
19. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Cargnel A, Benhamou Y, Peters M, et al. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *Aids* 21: 1073-1089, 2007.
20. Nunez M, Marino A, Miralles C, Berdun MA, Sola J, Hernandez-Burruero JJ et al. Baseline hepatitis C virus RNA and response at week 4 are the best predictors of relapse after treatment with pegylated interferon plus ribavirin in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 45: 439-444, 2007.
21. Payan C, Pivert A, Morand P, Fafi-Kremer S, Carrat F, Pol S, et al. Rapid and early virological response to chronic hepatitis C treatment with IFN alpha2b or PEG-IFN alpha2b plus ribavirin in HIV/HCV co-infected patients. *Gut* 56: 1111-1116, 2007.
22. Sulkowski M, Lawitz E, Shiffman ML, Muir AJ, Galler G, McCone J, et al. Final results of the IDEAL (Individualized Dosing Efficacy Versus Flat Dosing To Assess Optimal Pegylated Interferon Therapy phase IIb study (abstract). *J Hepatol* 48: S370-371, 2008.
23. Bani-Sadr F, Carrat F, Pol S, Hor R, Rosenthal E, Goujard C, et al. Risk factors for symptomatic mitochondrial toxicity in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients during interferon plus ribavirin-based therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 40: 47-52, 2005.
24. Bani-Sadr F, Denoel L, Morand P, Lunel-Fabiani F, Pol S, Cacoub P, et al. Early virologic failure in HIV-coinfecting hepatitis C patients treated with the peginterferon-ribavirin combination: does abacavir play a role? *J Acquir Immune Defic Syndr* 45:123-125, 2007.
25. Vispo E, Barreiro P, Pineda JA, Mira JA, Maida I, Martín-Carbonero L, et al. Low response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis C treated with abacavir. *Antivir Ther* 13: 429-437, 2008.
26. Quioc JJ, Jullien V, Mallet V, Nalpas B, Pol S. Antiretrovirals reduce ribavirin exposure in HIV-HCV coinfecting patients. *Hepatology* 48: 874A, 2008 (AASLD abstract).
27. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, Cooper DA. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 12: F51-58, 1998.
28. Monto A, Dove LM, Bostrom A, Kakar S, tien PC, Wirght TL. Hepatic steatosis in HIV/hepatitis C coinfection: prevalence and significance compared with hepatitis C monoinfection. *Hepatology* 42: 310-316, 2005.
29. Gaslightwala I, Bini EJ. Impact of human immunodeficiency virus infection on the prevalence and severity of steatosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 44: 1026-1032, 2006.
30. Rodriguez-Torres M, Govindarajan S, Sola R, Clueck N, et al. Hepatic steatosis in HIV/HCV co-infected patients: correlates, efficacy and outcomes of anti-HCV therapy: a paired liver biopsy study. *J Hepatol* 48: 756-764, 2008.
31. Bani-Sadr F, Carrat F, Bedossa P, Piroth L, Cacoub P, Perronne C, et al. ANRS HCO2 – Ribavir Study team. Hepatic steatosis in HIV-HCV coinfecting patients: analysis of risk factors. *AIDS* 20: 525-531, 2006.
32. Lebovics E, Thung SN, Schaffner F, Radensky PN. The liver in the acquired immunodeficiency syndrome : a clinical and histologic study. *Hepatology* 5: 293-298, 1985.
33. Lefkowitz JH. Pathology of AIDS-related liver disease. *Dig Dis* 12: 321-330, 1994.
34. Lenzo NP, Garas BA, French MA. Hepatic steatosis and lactic acidosis associated with stavudine treatment in an HIV patient: a case report. *AIDS* 11: 1294-1296, 1997.
35. Pol S, Lebray P, Vallet-Pichard A. HIV infection and hepatic enzyme abnormalities: intricacies of the pathogenic mechanisms. *Clin Infect Dis* 1 (Suppl 2): S65-72, 2004.
36. Poynard T, Ratziu V, McHutchison J, Manns M, Goodman Z, Zeuzem S, et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology* 38: 75-85, 2003.
37. Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson M, Afdhal NH, et al. Hepatic steatosis and antiretroviral drug use among adults coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *AIDS* 19: 585-552, 2005.
38. Rosenthal E, Pialoux G, Bernard N, Pradier C, et al. Liver-related mortality in human-immunodeficiency-virus-infected patients between 1995 and 2003 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network (MORTAVIC 2003 Study). *J Viral Hepat* 14: 183-188, 2007.
39. Rosenthal E, PoireeM, Pradier C, Perronne C, et al. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study. *Aids* 17: 1803-1809, 2003.
40. Cacoub P, Carrat F, BedossaP, Lambert J, et al. Comparison of non-invasive liver fibrosis biomarkers in HIV/HCV co-infected patients: The fibrovisc study - ANRS HC02. *J Hepatol*, 2008
41. Halfon P, Carrat F, Bedossa P, Lambert J, et al. Effect of antiviral treatment on noninvasive serum markers of liver fibrosis in HIV-HCV co-infected patients: the Fibrovisc 2 Study-ANRS HC02. *Antivir Ther* 14: 211-219, 2009.
42. Romero-Gomez M, Del Mar Vilorio M, Andrade RJ, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 128: 636-641, 2005.
43. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412-419, 1985.
44. Halfon P, Pénaranda G, Carrat F, Bédossa P, et al. Influence of insulin resistance on hepatic fibrosis and steatosis in HCV monoinfected compared with HIV-HCV co-infected patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2009.
45. Cacoub P, Carrat F, Bédossa P, Lambert J, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus Ribavirin in HIV-HCV co-infected patients: HOMAVIC-ANRS HC02 study. *J Hepatol* 48(Suppl.2): S289, 2008.
46. Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palù G, et al. Short statement of the first European consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 42: 615-624, 2005.