

# VIH et co-infections hépatite B et C : point sur les nouveaux traitements

Danièle Marche  
Eric Bonnet  
Service des Maladies Infectieuses  
Hôpital Purpan.  
Toulouse

# LES ANTIRETROVIRAUX

- 4 classes de médicaments
- PIH / disponible en ville sauf ISENTRESS®
- Le premier traitement: 2 INRT + 1 INNRT OU IP2

Rapport YENI 2006  
Recommandations du groupe d'experts  
Choix du premier traitement

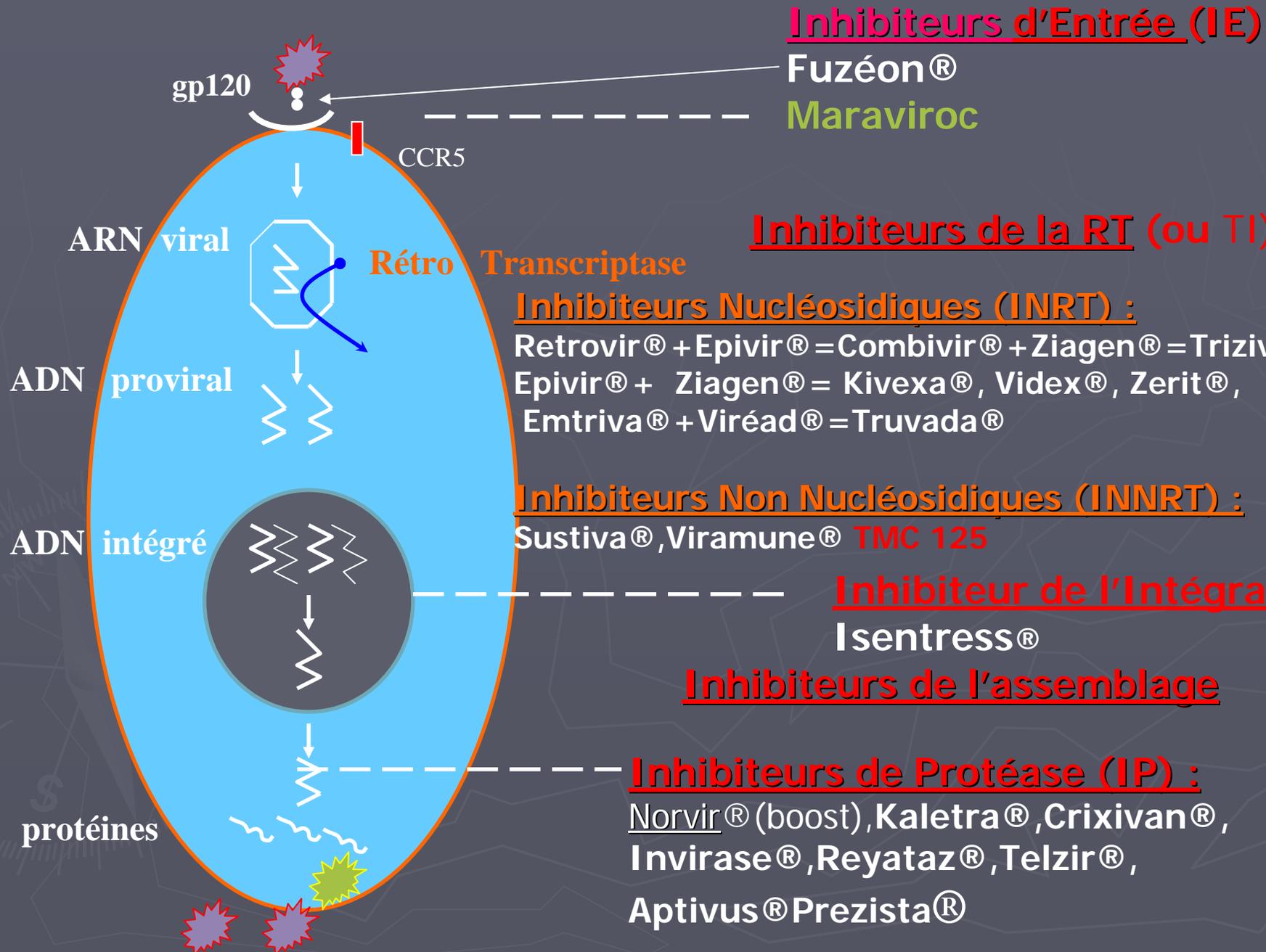
2 IN + 1 INN ou 1 IP

- |                   |               |                     |
|-------------------|---------------|---------------------|
| • COMBIVIR®<br>ou |               | TELZIR® / r         |
| • TRUVADA®<br>ou  | + SUSTIVA® ou | ou<br>KALETRA(r)®   |
| • KIVEXA®         |               | ou<br>INVIRASE® / r |

## Autres choix possibles :

- 2 IN + CRIXIVAN® ou REYATAZ®
- 2 IN + VIRAMUNE®
- RETROVIR® + EPIVIR® (= COMBIVIR®) + ZIAGEN® = TRIZIVIR®

**r = ritonavir (NORVIR®), utilisé comme “ booster” des IP à 100mg / prise**



# Nouveaux traitements du VIH

## ▶ Anciennes familles, nouvelles molécules

- Nouveaux INNRT
  - ▶ TMC 125 = Etravirine
- Nouvelles IP
  - ▶ Tipranavir [Aptivus]
  - ▶ Darunavir [Prezista]

## ▶ Nouvelles familles

- Inhibiteur de co-récepteur (CCR5) : Maraviroc [Selzentry]
- Inhibiteur de fusion : T20 = Enfuvirtide [Fuzéon]
- Inhibiteur de l'intégrase : Raltegravir [Isentress]

# INHIBITEUR D'ENTREE: LE MARAVIROC

- ▶ Antagoniste du CCR5
- ▶ Se prend par voie orale
- ▶ Substrat du Cytochrome P 450 CYP 3A4 .
- ▶ Un ajustement de la dose est nécessaire si administré avec: Tipranavir, Kétoconazole, Efavirenz, Rifampicine....
- ▶ Effets indésirables: troubles digestifs, vertiges, rash, prurit, asthénie, insomnie. ....

# INHIBITEUR DE FUSION

- ▶ **T20: Enfuvirtide: FUZEON®**
- ▶ 1 injection SC de 90 mg matin et soir
- ▶ E.I: nodules au point d'injection
- ▶ Conseils associés:
  - ▶ Bien homogénéiser le produit
  - ▶ Réchauffer le produit avant injection
  - ▶ Injection lente
  - ▶ Masser 3 à 5 min après l'injection
  - ▶ Possibilité d'utiliser **un gel d'arnica** ou **pommade anti-inflammatoire** (Voltarène®) si nécessaire en application local

# LES INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES DE LA REVERSE TRANSCRIPTASE (INRT)

DCI	Nom de Spécialité	Effets Indésirables	Conseils associés
Abacavir	<b>ZIAGEN®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Hypersensibilité</li> <li>-Toxicité hépatique</li> </ul>	<p>En cas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-forte fièvre associée soit:</li> <li>à un syndrome respiratoire</li> <li>à un syndrome cutané</li> <li>à un syndrome grippal</li> <li>à un syndrome digestif</li> </ul> <p><b>CONTACTER LE MEDECIN QUI DECIDERA DE L'ARRET DU TRAITEMENT</b></p>
Didanosine	<b>VIDEX ®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Pancréatite</li> <li>-Diarrhées</li> <li>-Neuropathies périphériques</li> <li>-Toxicité hépatique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-<b>Prise à JEUN</b></li> <li>-Surveillance biologique de la fonction hépatique</li> <li>-Adaptation posologique possible en fonction du poids</li> </ul>
Emtricitabine	<b>EMTRIVA ®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Céphalées et vertiges</li> <li>-Troubles digestifs</li> <li>-Troubles hématologiques: anémie et neutropénie</li> <li>-Hypertriglycémie et hyperglycémie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Règles hygiéno-diététiques</li> <li>- Surveillance biologique et sanguine</li> </ul>

# LES INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES DE LA REVERSE TRANSCRIPTASE (INRT)

DCI	Nom de Spécialité	Effets Indésirables	Conseils associés
Lamivudine	EPIVIR ®	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Toxicité hépatique</li> <li>-Pancréatite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Surveillance biologique</li> <li>- Tolérance + + +</li> </ul>
Stavudine	ZERIT ®	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Neuropathies périphériques</li> <li>- Lipodystrophie</li> <li>-Pancréatite</li> <li>-Toxicité hépatique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Surveillance biologique</li> </ul>
Tenofovir	VIREAD ®	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Néphrotoxicité</li> <li>- Hypophosphorémie</li> <li>-Hypocalcémie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Privilégier les aliments riches en calcium:laitage,yogourt....</li> <li>- Boisson + + +</li> <li>-Surveillance biologique calcium/ phosphore</li> </ul>
Zidovudine	RETROVIR®	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anémie</li> <li>- Neutropénie</li> <li>- Myalgie</li> <li>-Lipodystrophie</li> <li>-Toxicité hépatique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Surveillance biologique</li> </ul>

# LES ASSOCIATIONS D'INRT

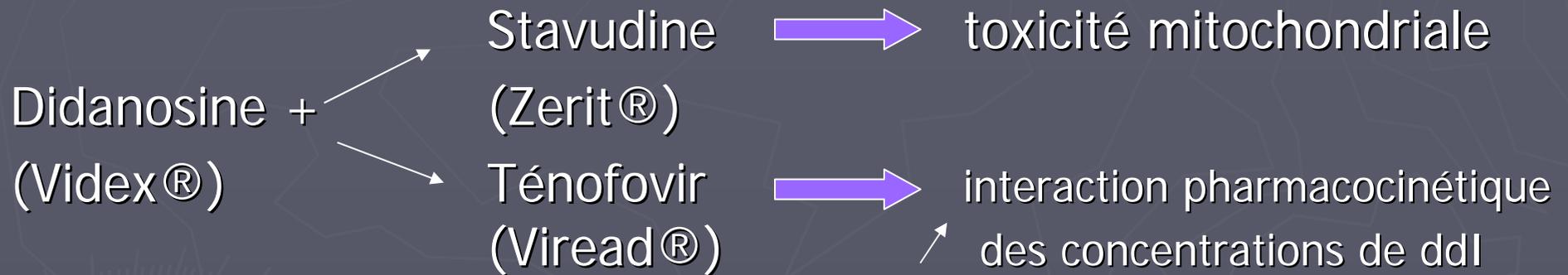
- ▶ **COMBIVIR® = RETROVIR® + EPIVIR®**
- ▶ **KIVEXA® = EPIVIR® + ZIAGEN®**
- ▶ **TRIZIVIR® = COMBIVIR® + ZIAGEN®**
- ▶ **TRUVADA® = EMTRIVA® + VIREAD®**

# TOXICITE MITOCHONDRIALE: Effet Indésirable de classe

- ▶ Toxicité générale → acidose lactique
- ▶ Signes cliniques:
  - fatigue brutale, importante et inexplicquée
  - Amaigrissement soudain
  - Troubles digestifs ( nausées, vomissements ....)
  - Faiblesse musculaire ou crampes répétées
  - Sensation d'essoufflement
- ▶ Dosage des lactates → hyperlactatémie
- ▶ C'est une **URGENCE MEDICALE.**
- ▶ Nécessite arrêt du traitement

# LES INTERACTIONS DES INRT

## ► Entre INRT



## ► Entre INRT+IP

- Viread® diminue les concentrations de Reyataz® non boosté
- Reyataz®/r et Kaletra® augmentent les concentrations de Viread® : surveillance de la fonction rénale +++

# LES INHIBITEURS NON NUCLEOSIDIQUES DE LA REVERSE TRANSCRIPTASE (INNRT)

DCI	Nom de spécialité	Effets Indésirables	Conseils associés
Efavirenz	<b>SUSTIVA®</b>	-E.I neuropsychiatriques type insomnie, cauchemars et vertiges ... -Toxicité hépatique et cutanée	-Prise au coucher -Proposer au patient un suivi téléphonique + + + + - Surveillance fonction hépatique
Névirapine	<b>VIRAMUNE ®</b>	-Rash cutané sévère -Toxicité hépatique	- Introduction progressive avec 1 comprimé durant 15 jours et selon le bilan hépatique et la tolérance:passage à 2 cp/j .
Etravirine	<b>TMC-125</b>	-Rash cutané sévère -Toxicité hépatique -Troubles neuro-psychiques	- 2 cp x 2/j - Surveillance fonction hépatique

## ► INTERACTIONS

Les INNRT sont de puissants **INDUCTEURS** enzymatiques du cytochrome P450: diminution d'efficacité des médicaments associés et/ou risques d'effets indésirables accrus.

**Adaptation posologique nécessaire +/- dosages.**

# Le TMC 125 ou ETRAVIRINE

- ▶ Disponible en ATU de cohorte .
- ▶ Voie orale 2 cp x 2 /jr (cp à 100 mg) après un repas.
- ▶ Effets indésirables: troubles digestifs, éruption cutanée, céphalées, anémie, picotements ou douleur des extrémités, thrombopénie, cholestérol, TGL .....

# INHIBITEUR DE L'INTEGRASE DU VIH 1

- ▶ **ISENTRESS ou RALTEGRAVIR**
- ▶ Nouveau mécanisme d'action
- ▶ Voie orale 1cp x2/jr
- ▶ Effets indésirables: vertiges, troubles digestifs, prurit, arthralgies, fatigue.....
- ▶ Interactions: rares Rifampicine, médicaments qui augmentent le PH gastrique (IPP ....)

# LES INHIBITEURS DE PROTEASE

DCI	Nom de spécialité	Effets indésirables	Conseils associés
Atazanavir	<b>REYATAZ®</b>	- Hyperbilirubinémie (ictère) + + +	Si nécessaire, adaptation de la posologie selon dosage.
<b>Darunavir</b>	<b>PREZISTA®</b>	-Rash cutané + + +	-Selon avis médical: arrêt de la molécule -Prise au moment du repas +
Fosamprénavir	<b>TELZIR®</b>	-Troubles digestifs -Céphalées	Prise à jeun pour la suspension buvable
Indinavir	<b>CRIXIVAN®</b>	- Colique néphrétique	Beaucoup d'eau + + +
Lopinavir/r	<b>KALETRA®</b>	-Hypercholestérolémie -Hypertriglycéridémie + + + +	Conseils diététiques adaptés + Hypocholestérolémiant + + +

# LES INHIBITEURS DE PROTEASES

DCI	Nom de spécialité	Effets Indésirables	Conseils associés
Nelfinavir	<b>VIRACEPT®</b>	-Diarrhée,nausées	Prise au cours d'un repas copieux ++++  Arrêt de commercialisation pour cause d'un excipient génotoxique jusqu'à ce jour
Saquinavir	<b>INVIRASE®</b>	-Diarrhée, nausée -Démangeaisons cutanées -Neuropathie périphérique	- Règles hygiéno-diététiques - Avis médical si nécessaire
Tipranavir	<b>APTIVUS®</b>	- Diarrhée, nausée - <b>Toxicité hépatique</b> - <b>Hypertriglycéridémie</b> - <b>Hyperlipémie</b>	- Règles hygiéno-diététiques - Surveillance biologique de la fonction hépatique - Règles hygiéno-diététiques - <b>Conservation au réfrigérateur</b>
Ritonavir	<b>NORVIR®</b>	- Diarrhée et troubles digestifs	- Utilisé en « boost » uniquement - <b>Conservation au réfrigérateur</b>

# INHIBITEURS DE PROTEASE: EFFETS INDESIRABLES DE CLASSE

- ▶ Troubles digestifs
- ▶ Hépatotoxicité
- ▶ Troubles métaboliques lipidiques et glucidiques
- ▶ Lipodystrophie
- ▶ **Risque accru d'hématomes/hémarthrose chez les patients hémophiles + + + +**
- ▶ Ostéoporose

# IP ET INTERACTIONS

## ► Médicaments à métabolisme hépatique (CYP3A)

Médicaments	Alternatives Thérapeutiques et/ou conseils associés
-Cisapride PREPULSID ® - Astémizole (anti H1) -Dérivés de l'ergot de seigle	<b>Contre indication absolue</b>
Simvastatine ZOCOR ®/ LODALES ® et Atorvastatine TAHOR ® : risque de rhabdomyolyse ++	Pravastatine ELISOR® – Fluvastatine FRACTAL® - Rosuvastatine CRESTOR®
Antipaludéens type quinine et halofantrine HALFAN ®	Méfloquine LARIAM ®
Antituberculeux	Suivi thérapeutique et médical particulier
APTIVUS ® : puissant inducteur enzymatique	Diminution efficacité des médicaments associés et/ou risques d'effets indésirables accrus. Adaptation posologique
REYATAZ ® + Inhibiteur de la Pompe à Proton (IPP) MOPRAL ®	Si utilisation de gel d'hydroxyde d'aluminium MAALOX ®, utiliser à distance des ARV+++
NORVIR ®	Tenir compte de son effet inhibiteur enzymatique puissant même à faible dose
+ Contraceptifs oraux	Diminution d'efficacité du contraceptif oral
+ Méthadone	Risque de syndrome de sevrage donc adapter les doses de méthadone

# Interactions ARV et autres médicaments

- ▶ Phytothérapie:
  - millepertuis + + +
  - jus de pamplemousse
  - Orange sanguine de Séville
- ▶ Charbon
- ▶ Pansement gastrique: Smecta® ....
- ▶ Anti-acides: Maalox®, Gaviscon® ....
- ▶ Résines: Poly-karaya® ....
- ▶ Oligo-éléments: Cuivre....
- ▶ Alcool

# LES TRAITEMENTS ASSOCIES

- Co-infectés: anti VHB et anti VHC
- Infections opportunistes:  $CD4 < 200 \text{ mm}^3$ 
  - Bactrim
  - Antifongiques: V FEND®
  - Antiparasitaires: WELLVONE®

# LES TRAITEMENTS A VENIR

- ▶ ANTI CCR5 : Vicriviroc
- ▶ Nouvelles anti-intégrases
- ▶ Nouveaux INRT
- ▶ Nouvelles IP
- ▶ ...

# Traitements de l'hépatite B

- ▶ IFN pégylé alpha-2a et 2b [Pégasys, Viraféron-Peg]
- ▶ 3TC = Lamivudine [Zeffix, Epivir] (ou FTC = Emtricitabine [Emtriva]) (ou Telbivudine)
- ▶ Adéfovir [Hepsera] (ou Ténofovir [Viread])
- ▶ Entécavir [Baraclude]

# Traitements de l'hépatite B

- ▶ Analogues nucléosidiques ou nucléotidiques
  - Lamivudine, Emtricitabine, Telbivudine
  - Entécavir
  - Adéfovir, Ténofovir
- ▶ Interféron

# Traitements de l'hépatite B

## ► Lamivudine

- Trt VHB seul : 1 cp à 100 mg/j [Zeffix]
- Trt VIH ( $\pm$  VHB) : 1 cp à 300 mg/j [Epivir]
- Bonne tolérance

# Traitements de l'hépatite B

## ▶ Emtricitabine [Emtriva]

- Trt VIH ( $\pm$  VHB) : 1 cp à 200 mg/j
- Bonne tolérance

## ▶ Truvada

- 1 cp = 300 mg de Ténofovir + 200 mg d'Emtricitabine
- Bonne tolérance
- Surveiller phosphorémie, clairance de la créatininémie, protéinurie,...

# Traitements de l'hépatite B

## ▶ Telbivudine

- Posologie : 1 cp à 600 mg par jour.
- Principaux effets secondaires :
  - ▶ Céphalées, Malaise, fatigue
  - ▶ Douleurs abdominales
  - ▶ Augmentation des CPK, myopathie

# Traitements de l'hépatite B

## ▶ Entécavir [Baraclude]

### ■ Posologie

- ▶ Patients « naïfs » : 1 cp à 0.5 mg/j
- ▶ Patient porteur de souche de VHB résistant à la lamivudine : 1 cp à 1 mg/j

### ■ Principaux effets secondaires

- ▶ Augmentation des transaminases

# Traitements de l'hépatite B

## ▶ Adéfovir [Hepsera]

- Posologie : 1 cp à 10 mg par jour.
- Principaux effets secondaires
  - ▶ Céphalées
  - ▶ Douleurs abdominales, diarrhée
  - ▶ Exacerbation de la cytolyse hépatique
  - ▶ Faiblesse musculaire
  - ▶ Hématurie

# Traitements de l'hépatite B

## ▶ Ténofovir [Viread]

- Posologie : 1 cp à 300 mg par jour.
- Principaux effets secondaires
  - ▶ Faiblesse musculaire
  - ▶ Tubulopathie (cf Truvada)

# Traitements de l'hépatite B et de l'hépatite C

## ▶ PegIFN

- Posologie : une injection sous-cutanée hebdomadaire
- Principaux effets secondaires
  - ▶ Atteinte du système nerveux central:
    - Céphalées, fatigue, dépression, anxiété, labilité émotionnelle, irritabilité, insomnie, fièvre, convulsions
  - ▶ Atteinte cutanée:
    - Alopécie, prurit, peau sèche
  - ▶ Troubles gastro-intestinaux:
    - Nausée, anorexie, diarrhée, douleurs abdominales, perte de poids
  - ▶ Troubles hématologiques
    - Neutropénie, thrombopénie.
  - ▶ Réactions locales :
    - Inflammation au niveau du site d'injection
  - ▶ Atteinte de l'appareil locomoteur
    - Myalgie, faiblesse, douleurs, arthralgies, raideur
  - ▶ Divers
    - Infection virale

# Traitements de l'hépatite C

- ▶ IFN pégylé alpha-2a et 2b [Pégasys, Viraféron-Peg]
- ▶ Ribavirine [Rébétol, Copégus]
  - Analogue nucléosidique

# Traitements de l'hépatite C

## ► Ribavirine [Rébétol, Copégus]

- Posologie : 1000 à 1200 mg/j (en 2 prises), capsule à 200 mg.
- Principal effet secondaire : anémie. Effet dose dépendant.

# Traitements de l'hépatite C

## ► Futurs traitements

- Inhibiteur de protéase
- Inhibiteur de la polymérase
- Nitazoxanide
- Nouvelles formulations d'IFN (AlbIFN, administration toutes les 2 semaines).

# Particularités thérapeutiques des patients co-infectés

## ▶ Co-infection VIH-VHB

- En cas d'indication de traitement concomitant des 2 infections ou de l'infection par le VIH
  - ▶ Préférer une association Ténofovir-3TC ou Ténofovir-FTC [Truvada]

# Particularités thérapeutiques des patients co-infectés

## ▶ Co-infection VIH-VHB

- En cas d'indication de traitement anti-VHB seul

- ▶ Ne pas utiliser de monothérapie avec le 3TC, le FTC, l'entécavir ou le ténofovir. Car, risque de sélection de souches de VIH résistantes à ces antirétroviraux ou de résistance croisée (entécavir → 3TC).

- ▶ Utiliser l'IFN (pegIFN) ou l'adéfovir

# Particularités thérapeutiques des patients co-infectés

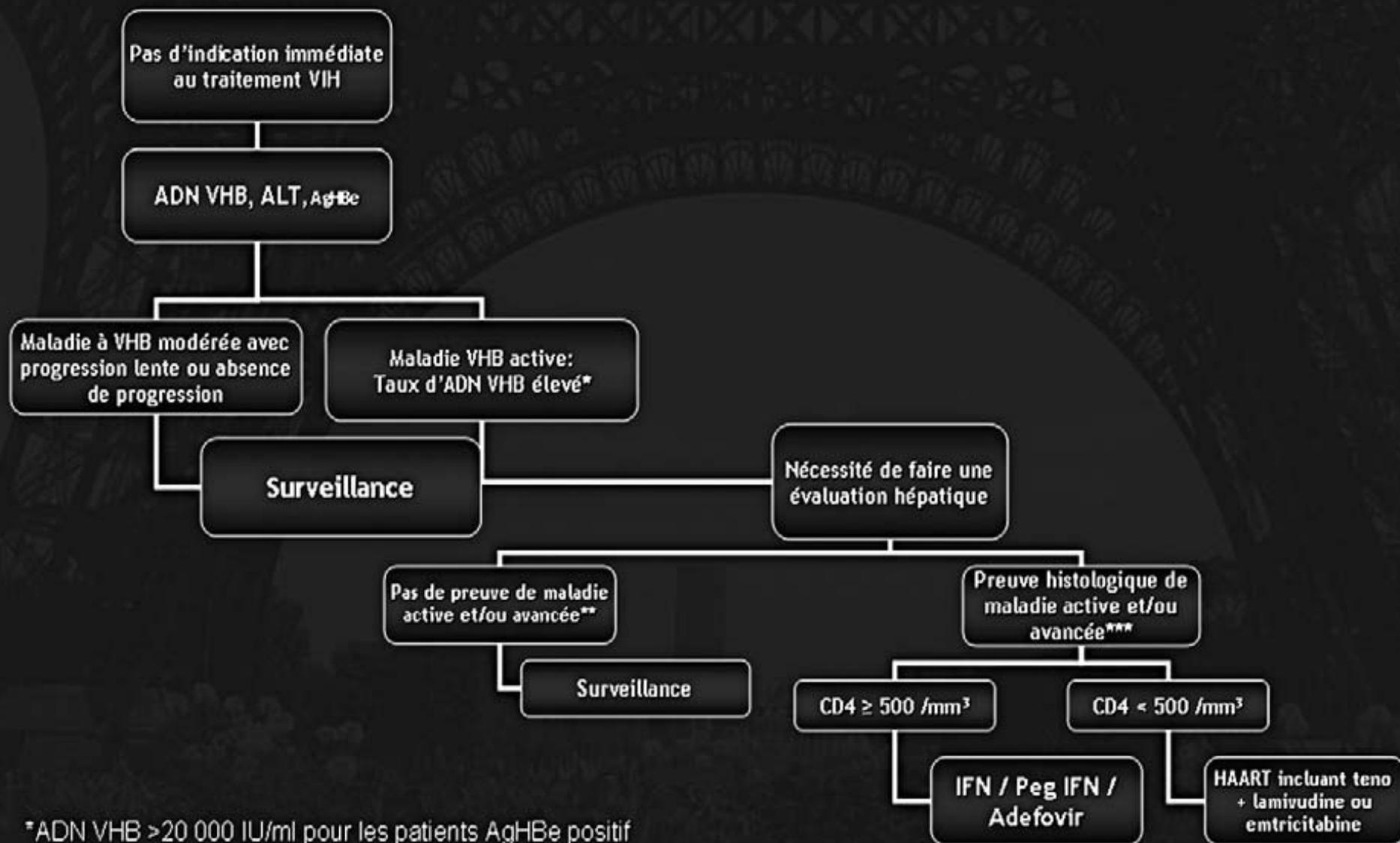
## ▶ Co-infection VIH-VHB

### ■ NB

▶ L'IFN a une action anti-VIH

▶ L'IFN est leucopéniant, lymphopéniant => baisse du nombre absolu de lymphocytes CD4 (bien que le pourcentage soit conservé)

# Prise en charge et options thérapeutiques chez les patients co-infectés VHB/VIH SANS indication immédiate au traitement VIH



\*ADN VHB >20 000 IU/ml pour les patients AgHBc positif et >2000 IU/ml les patients AgHBc négatif

\*\* Metavir <A2 et/ou <F2

\*\*\* Metavir ≥A2 et/ou ≥F2

# Particularités thérapeutiques des patients co-infectés

## ▶ Co-infection VIH-VHC

### ■ Peg-IFN + Ribavirine

#### ▶ NB

- risque de la ribavirine (à forte dose...celle qui est d'ailleurs la plus efficace) : anémie => éviter d'associer d'autres médicaments potentiellement anémiant comme l'**AZT**
- Toxicité mitochondriale accrue avec **ddl** (=> risque de pancréatite, d'acidose lactique)

# Particularités thérapeutiques des patients co-infectés

## ▶ Co-infection VIH-VHB et/ou VHC

### ■ NB

- ▶ la toxicité hépatique des INNRT (Efavirenz, **Viramune**, **Etravirine**) conduit à déconseiller ou à utiliser avec prudence ces molécules pour ne pas aggraver les altérations du bilan hépatique déjà induites par le VHB ou le VHC.
- ▶ Parmi les IP, une toxicité hépatique est également rapportée avec certaines molécules notamment le Tipranavir [Aptivus] => à éviter.
- ▶ Concernant les nouvelles classes thérapeutiques, il ne semble pas qu'il y ait une toxicité hépatique importante, mais il y a encore peu de données concernant le raltégravir [Isentress] chez les co-infectés => prudence.