

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

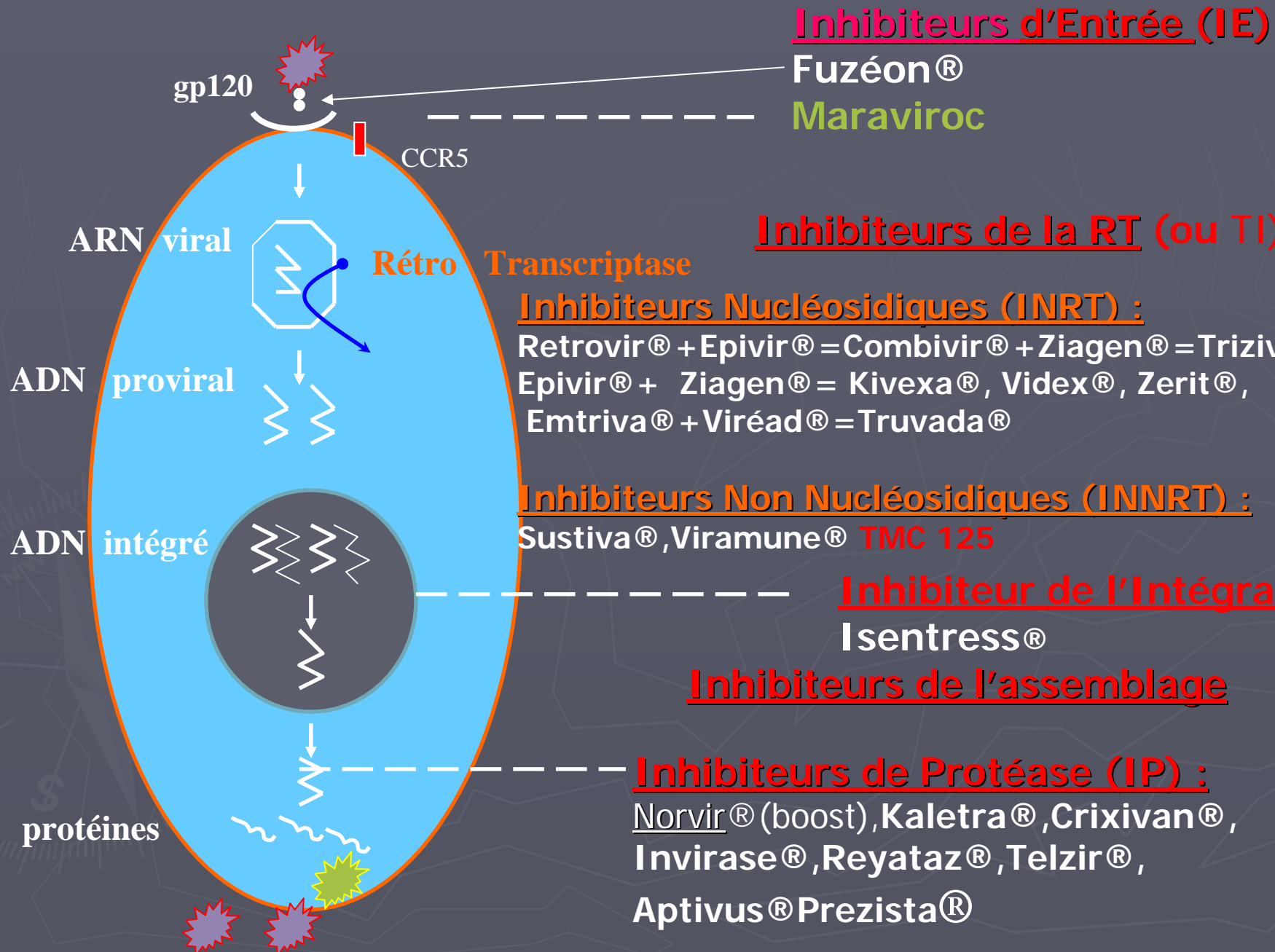
2 IN + 1 INN ou 1 IP

- COMBIVIR®
ou
 - TRUVADA®
ou
 - KIVEXA®
- + SUSTIVA® ou
- TELZIR® / r
ou
 - KALETRA(r)®
ou
 - 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	ZIAGEN®	<ul style="list-style-type: none"> -Hypersensibilité -Toxicité hépatique 	<p>En cas:</p> <ul style="list-style-type: none"> -forte fièvre associée soit: à un syndrome respiratoire à un syndrome cutané à un syndrome grippal à un syndrome digestif <p>CONTACTER LE MEDECIN QUI DECIDERA DE L'ARRET DU TRAITEMENT</p>
Didanosine	VIDEX ®	<ul style="list-style-type: none"> -Pancréatite -Diarrhées -Neuropathies périphériques -Toxicité hépatique 	<ul style="list-style-type: none"> -Prise à JEUN -Surveillance biologique de la fonction hépatique -Adaptation posologique possible en fonction du poids
Emtricitabine	EMTRIVA ®	<ul style="list-style-type: none"> -Céphalées et vertiges -Troubles digestifs -Troubles hématologiques: anémie et neutropénie -Hypertriglycémie et hyperglycémie 	<ul style="list-style-type: none"> -Règles hygiéno-diététiques - Surveillance biologique et sanguine

LES INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES DE LA REVERSE TRANSCRIPTASE (INRT)

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

LES ASSOCIATIONS D'INRT

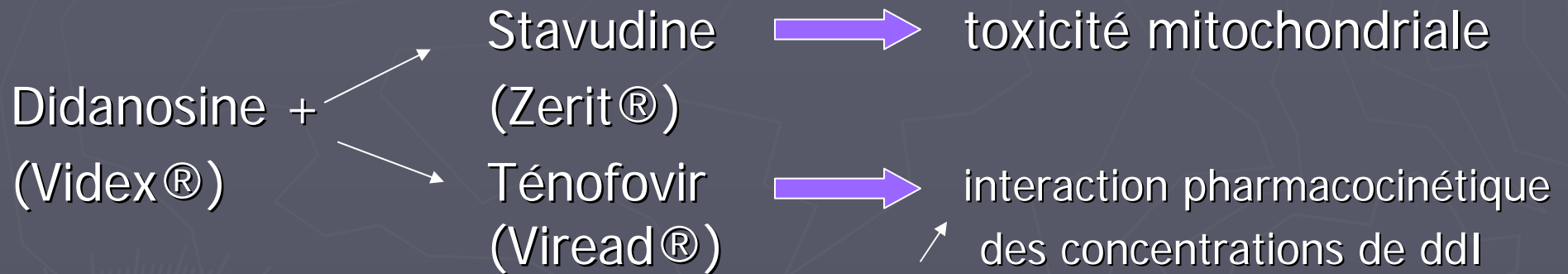
- ▶ **COMBIVIR® = RETROVIR® + EPIVIR®**
- ▶ **KIVEXA® = EPIVIR® + ZIAGEN®**
- ▶ **TRIZIVIR® = COMBIVIR® + ZIAGEN®**
- ▶ **TRUVADA® = EMTRIVA® + VIREAD®**

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	SUSTIVA®	-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	VIRAMUNE ®	-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	TMC-125	-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	REYATAZ®	- Hyperbilirubinémie (ictère) + + +	Si nécessaire, adaptation de la posologie selon dosage.
Darunavir	PREZISTA®	-Rash cutané + + +	-Selon avis médical: arrêt de la molécule -Prise au moment du repas +
Fosamprenavir	TELZIR®	-Troubles digestifs -Céphalées	Prise à jeun pour la suspension buvable
Indinavir	CRIXIVAN®	- Colique néphrétique	Beaucoup d'eau + + +
Lopinavir/r	KALETRA®	-Hypercholestérolémie -Hypertriglycéridémie + + + +	Conseils diététiques adaptés + Hypocholestérolémiant + + +

LES INHIBITEURS DE PROTEASES

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

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	Contre indication absolue
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

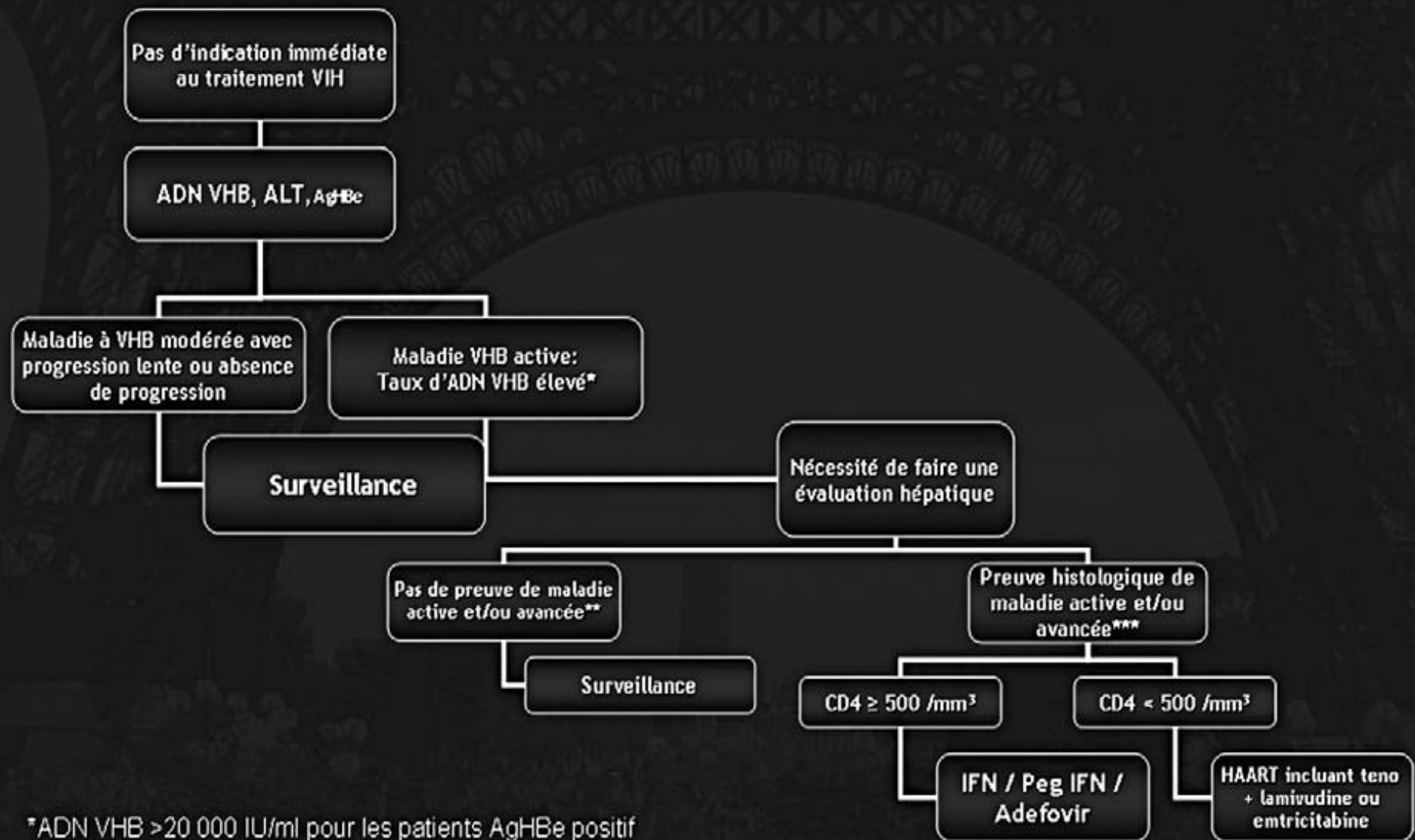
Particularités thérapeutiques des patients co-infectés

▶ 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 AgHBe positif et >2000 IU/ml les patients AgHBe 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.