

L'utilisation des inhibiteurs de protéase de première génération du VHC chez les patients co-infectés par le VHC et le VIH de génotype 1



Prise de position de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF), la Société Française de Lutte contre le Sida (SFLS) et la Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI)

Sommaire

Méthodes

Contexte général de la co-infection

- Epidémiologie
- Facteurs associés à la fibrose hépatique et son évolution
- Impact de l'infection VIH et de l'infection VHC et de leurs traitements sur l'inflammation chronique
- Evaluation de la fibrose
- Accès aux traitements anti-VHC

Qui traiter ?

- Malades naïfs de traitement
- Malades en échec de traitement antérieur

Surveillance virologique du traitement par trithérapie

- Surveillance immuno-virologique du VIH
- Surveillance de la réponse virologique VHC
- Quels sont les critères d'arrêt du traitement ?
- Comment évaluer la résistance aux inhibiteurs de protéase du VHC

Gestion des effets indésirables

- Gestion de l'anémie
- Gestion des effets indésirables cutanés

Gestion des interactions médicamenteuses

- Médicaments antirétroviraux et inhibiteurs de protéase du VHC
- Ribavirine et inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse
- Médicaments de la substitution et inhibiteurs de protéase du VHC
- Autres médicaments hors antirétroviraux et inhibiteurs de protéase du VHC

Accompagnement des patients

- Observance
- Education thérapeutique
- Prise en charge globale et coordonnée

Perspectives

Méthodes



Organisation

Journée sur la prise en charge thérapeutique des patients co-infectés par le VIH et le VHC de génotype 1, le 29 novembre 2012 à Paris.

Débat contradictoire entre experts et avec l'assemblée.

Programme :

- Épidémiologie et histoire naturelle de la co-infection VIH-VHC
- Traitement des patients naïfs et en échec de traitement antérieur
- Surveillance virologique du traitement par trithérapie
- Gestion des effets indésirables, des interactions médicamenteuses et accompagnement des patients.

Objectif

Rédaction d'une prise de position sur l'utilisation des inhibiteurs de protéase (IP) du VHC de 1^{ère} génération chez les patients de génotype 1.

Base de travail

- Recommandations de l'AFEF chez les patients mono-infectés par le VHC (mai 2011, actualisées en 2012)
- Adaptation au cas par cas aux patients co-infectés VIH-VHC
- Études disponibles sous forme de résumé chez les patients co-infectés VIH-VHC.

Comité scientifique d'organisation et de rédaction

- Stanislas Pol
- Cedric Arvieux
- Marc Bourlière
- Patrice Cacoub
- Philippe Halfon,
- Karine Lacombe
- Georges-Philippe Pageaux
- Gilles Pialoux
- Lionel Piroth
- Isabelle Poizot-Martin
- Eric Rosenthal
- Dominique Salmon (coordonnateur)

Comité de Relecture

- Tarik Asselah
- Eric Billaud
- Paul Calès
- Daniel Dhumeaux
- Christian Rabaud
- Jean-Michel Pawlotsky
- Gilles Peytavin

Experts et modérateurs

- Caroline Semaille
- Philippe Sogni
- Dominique Larrey
- Vincent Leroy
- Marc-Antoine Valantin
- Caroline Solas
- Jean-Pierre Bronowicki
- YazdanYazdanpanah
- Vincent Mallet
- François Bailly
- Philippe Bonnard
- Jean-Charles Duclos Vallée
- Stéphanie Dominguez
- Jacques Izopet
- Nicolas Dupin
- Anne Gervais
- Jean-François Delfraissy

Sociétés savantes



http://www.infectiologie.com/site/_actualite_detail.php?id_actualite=387



<http://www.afef.asso.fr/bibliotheque/recommandations/recommandation/article.phtml?id=rc%2forg%2fafef%2fhtm%2fArticle%2f2013%2f20130402-133108-311>



http://www.sfls.aei.fr/ckfinder/userfiles/files/Actus/doc/2013/2013-position-societes-savantes-IPantiVHC_et_coinfection.pdf



http://www.snfmi.org/04_services/recommandations.asp

C

ontexte général

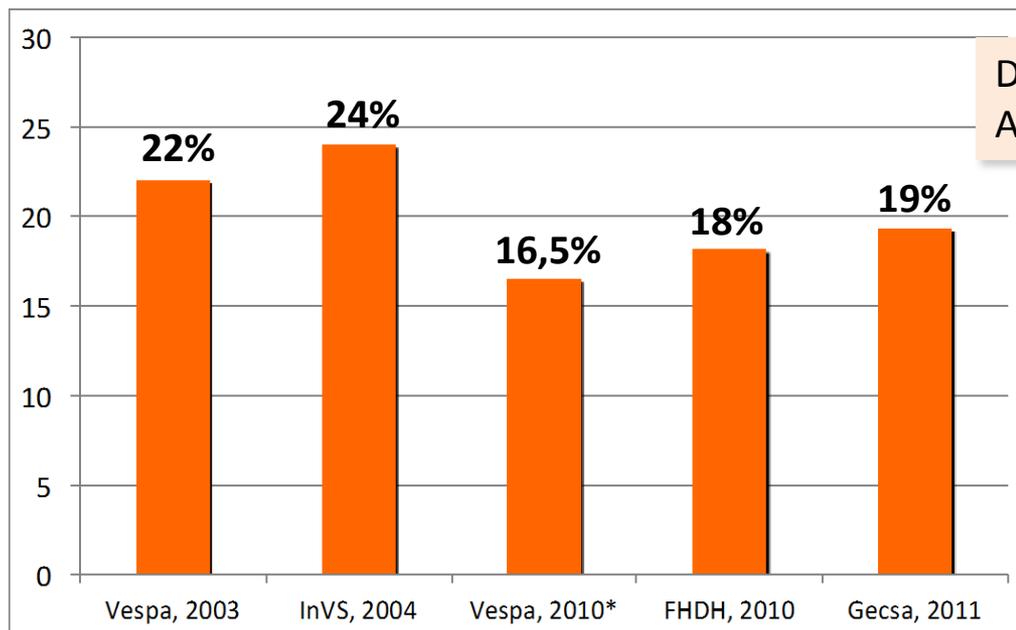
de la co-infection

VIH-VHC



Epidémiologie

Séroprévalence du VHC chez les patients infectés par le VIH en France



Diminution depuis 20 ans
Actuellement : 16,5 à 19%

Statut immuno-virologique VIH

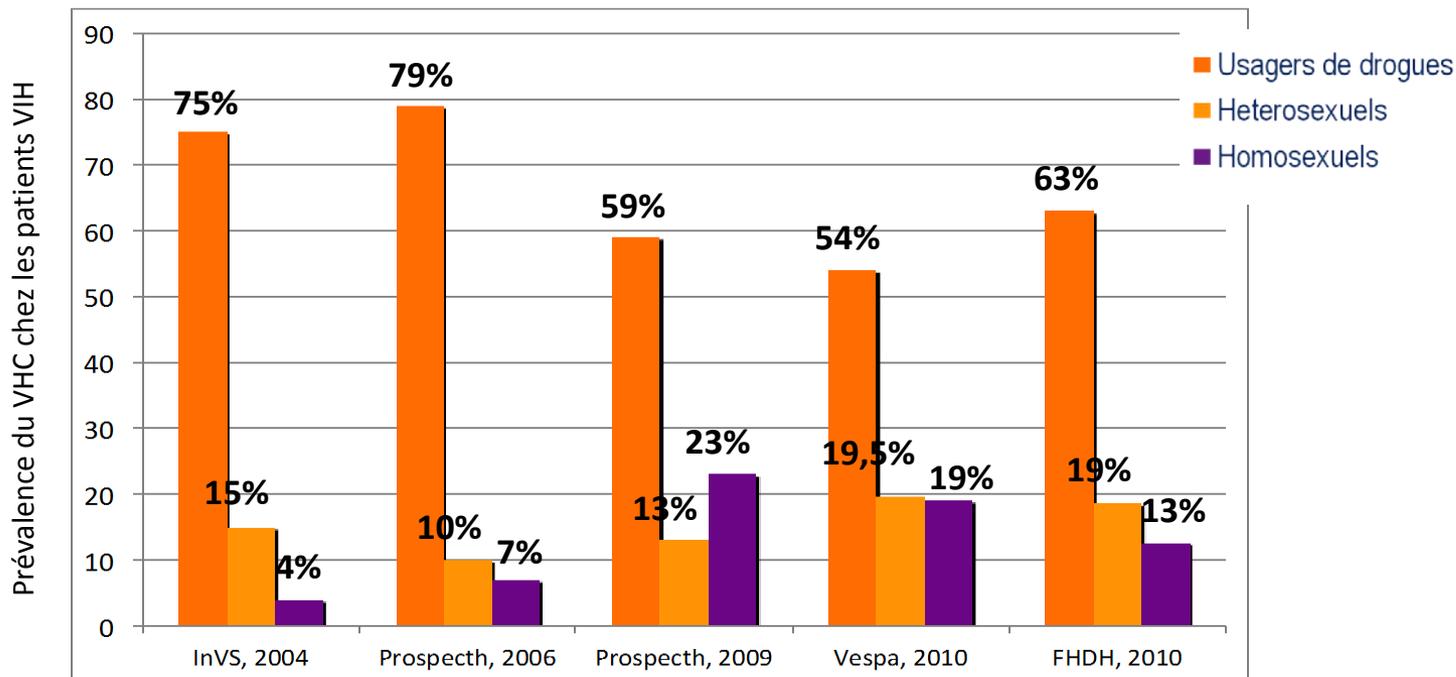
ARV : 91-95%
ARN VIH indétectable : 82-85%
CD4 > 350/mm³ : 73-79%

Sources

- Base de données FHDH ANRS CO4 2010
- Enquête ANRS Vespa 2010
- Cohorte ANRS CO13 – HEPAVIH
- Etudes PROSPECTH , 2004 – 2006- 2009
- Cohorte ANRS CO3 Aquitaine
- Etude co-infection 2004 InVS

Epidémiologie

Evolution des groupes à risque 2004-2010



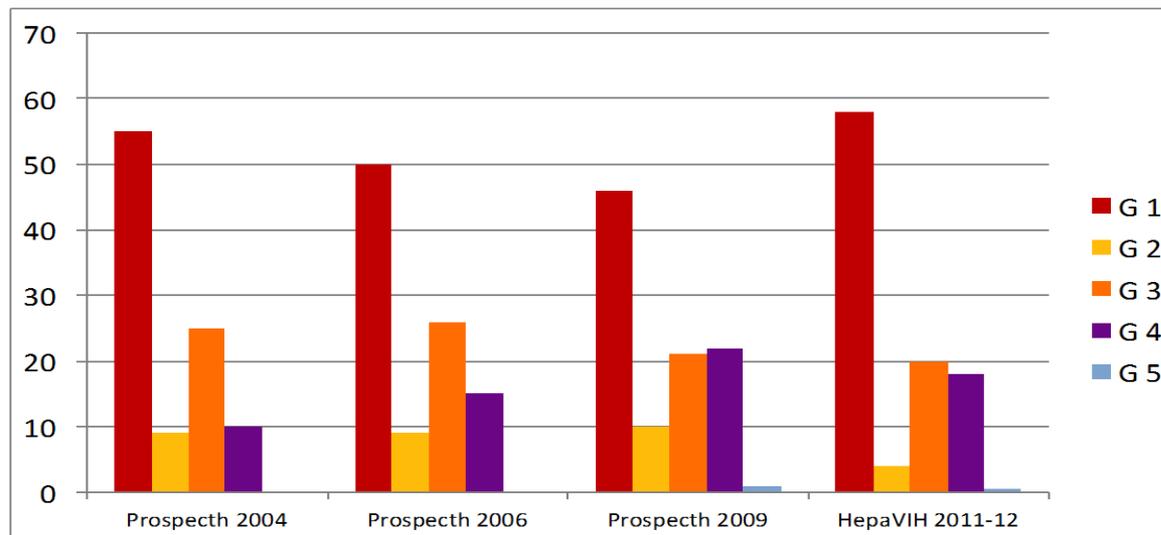
Actuellement

- **Usagers de drogues** : 54 à 63% en ↘
infection ancienne
longue exposition aux ARV

- **Homosexuels** : 13 à 23% en ↗
↗ incidence (0,36-0,5 cas/100 PA)
infection récente
peu ou pas d'exposition aux ARV

Epidémiologie

Evolution des génotypes du VHC 2004-2012



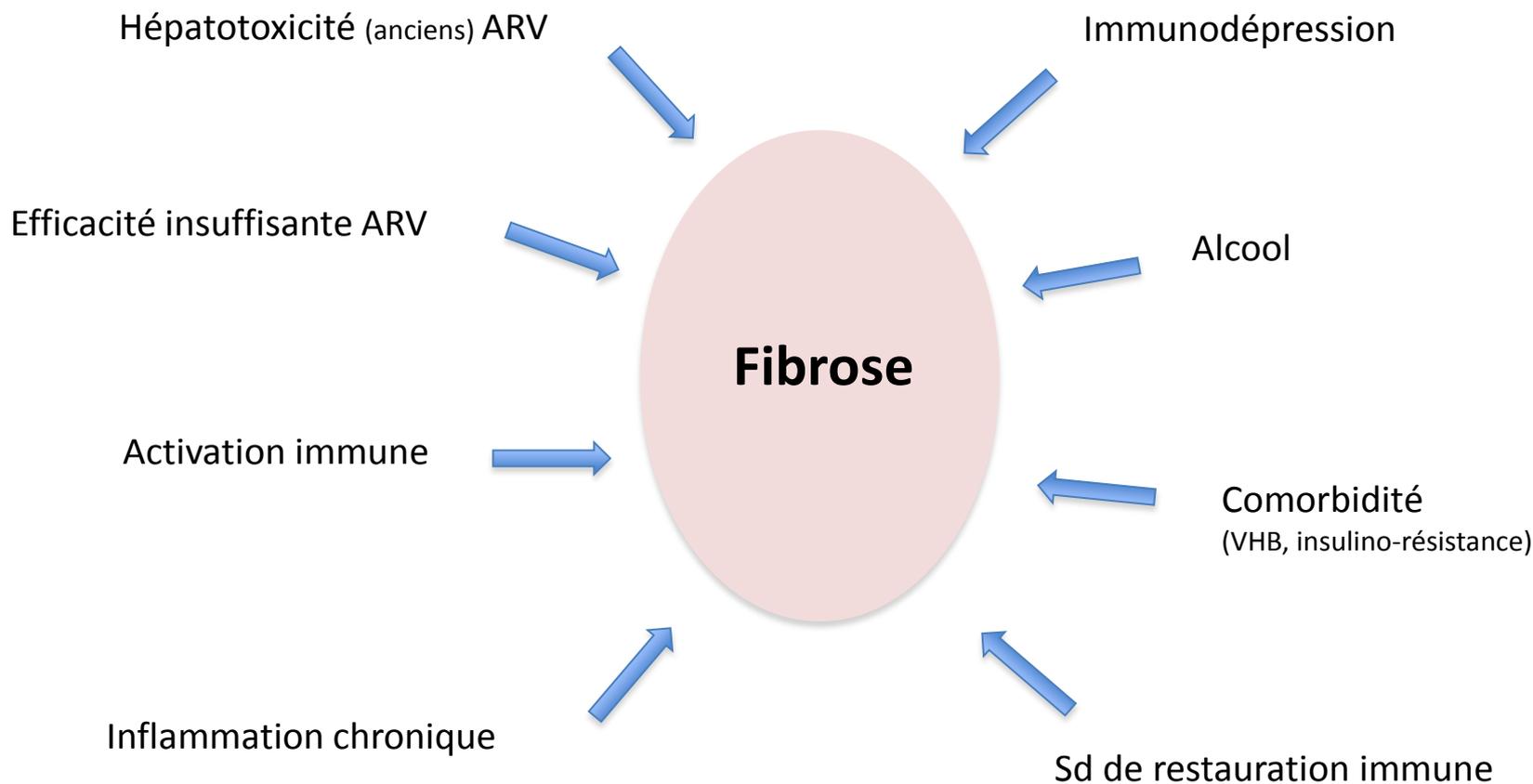
Actuellement

- **Génotypes 1**: 58%
prédominants et stables
- **Génotypes 4** : 20%
en augmentation
prédominants dans les transmissions homosexuelles
- **Génotypes 3** : 18%
en diminution
← meilleur accès et meilleure réponse au traitement

Facteurs associés à la fibrose hépatique et son évolution

Fibrose hépatique sévère

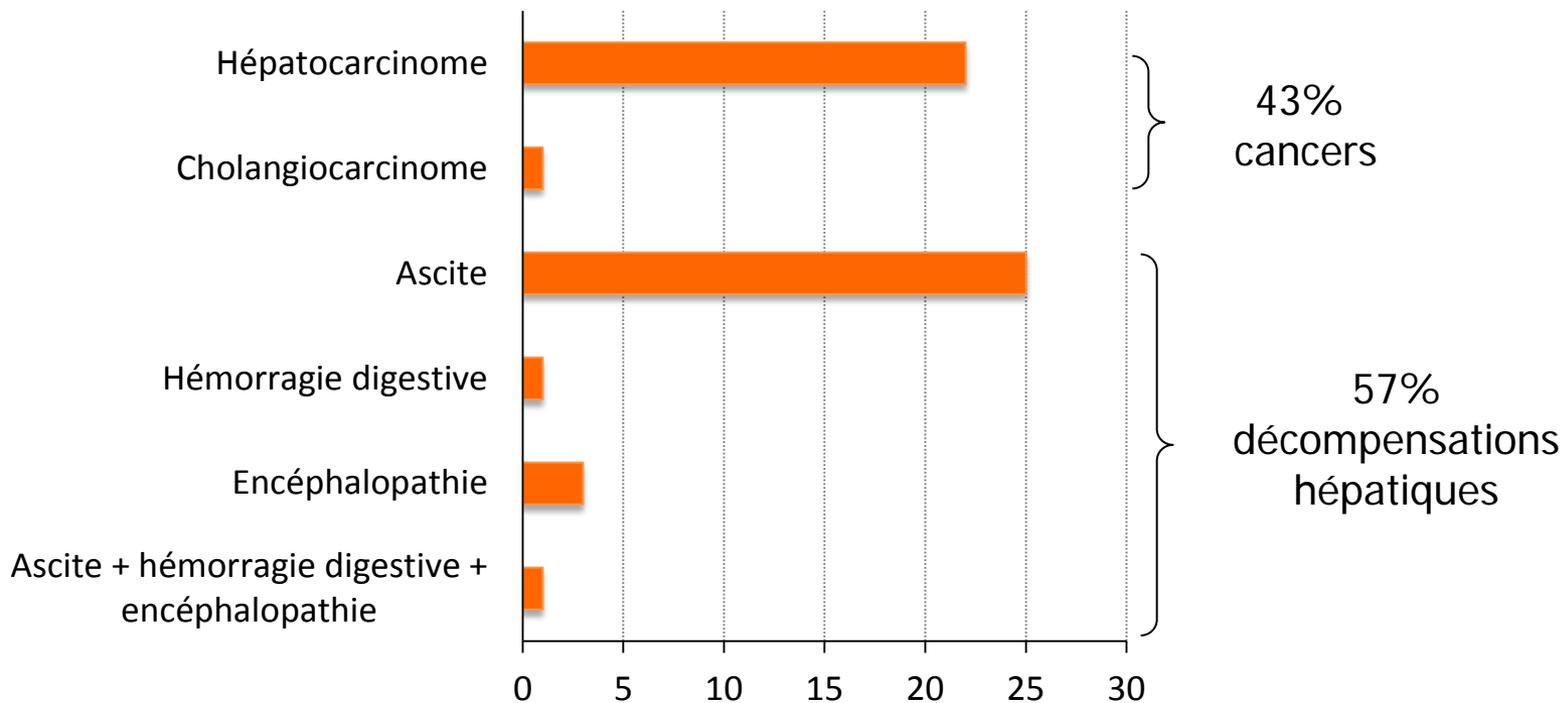
43% stade F3-F4 (cohorte HepaVIH)
Progression plus rapide de la fibrose
Non linéaire dans le temps
Risque de cirrhose : 2-5 x fois > mono-infectés, délai plus court



Evènements hépatiques

Patients développant un 1^{er} évènement hépatique
 (HepaVIH, n=245, suivi 45 mois - 53 évènements chez 49 patients)

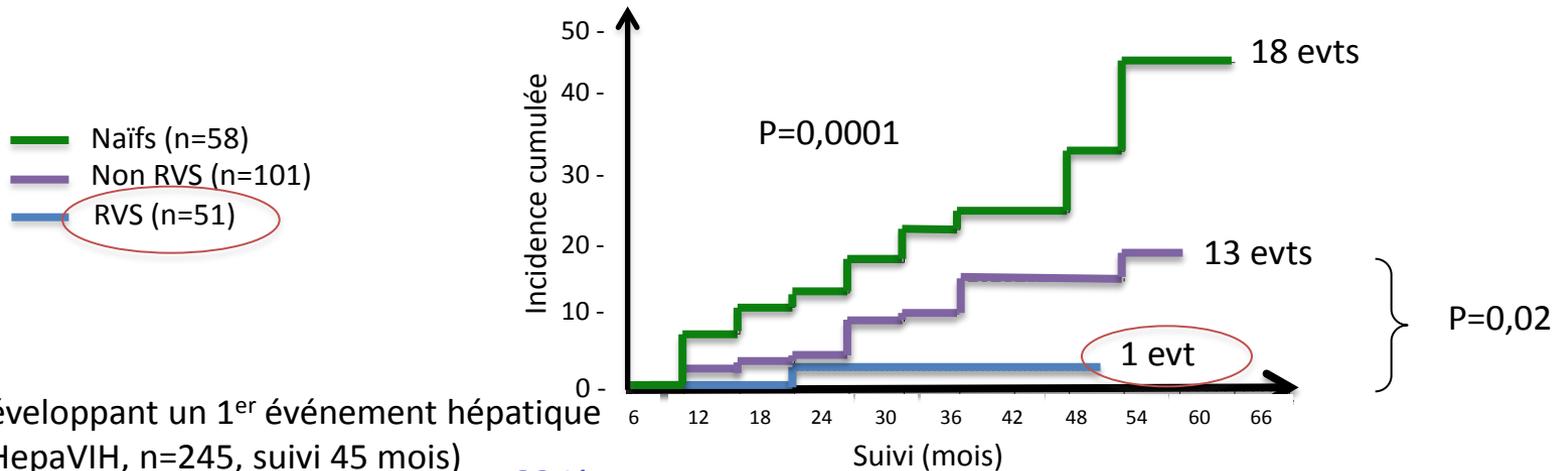
Hépatocarcinome
 ↗ progressive depuis 15 ans
 30-40% des DC d'origine hépatique



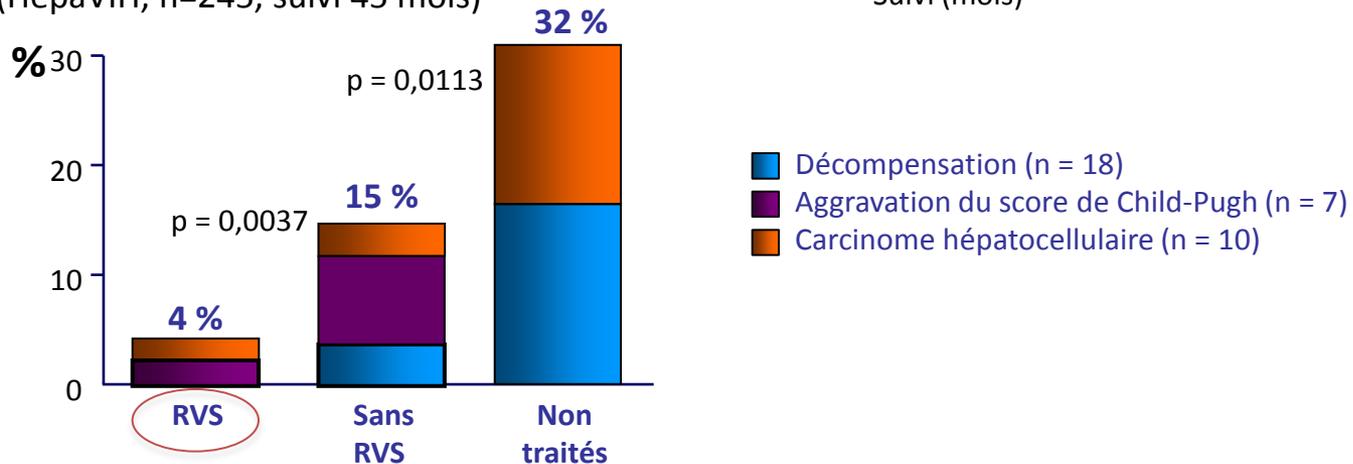
Facteurs associés à la survenue des évènements hépatiques

Effet bénéfique de la réponse au traitement anti VHC sur la morbidité

Evènements hépatiques chez les patients cirrhotiques (HepaVIH)



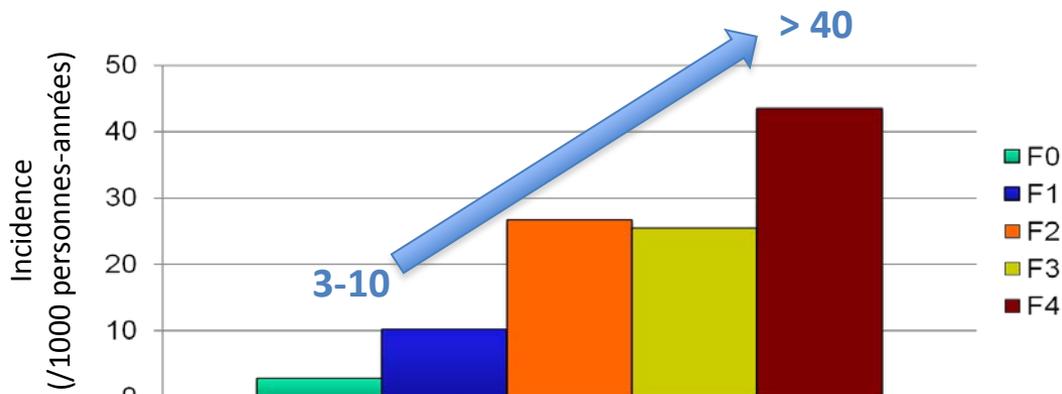
Patients développant un 1^{er} évènement hépatique (HepaVIH, n=245, suivi 45 mois)



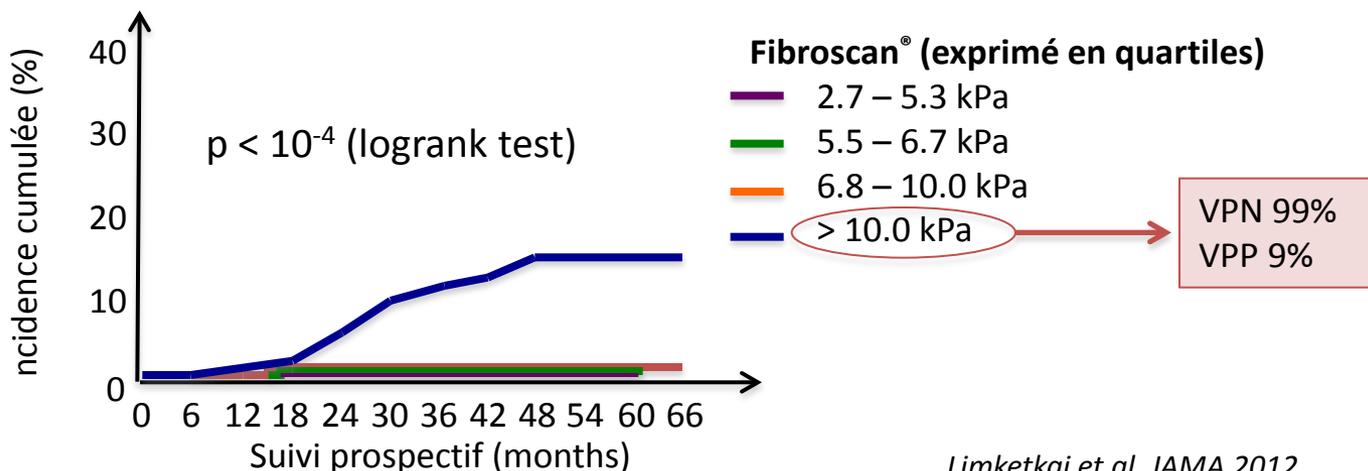
Incidence à 5 ans 4% 20% 40%

Facteurs associés à la survenue des évènements hépatiques

- *Stade de Fibrose*



- *Elastométrie*



- *MELD chez les patients cirrhotiques*

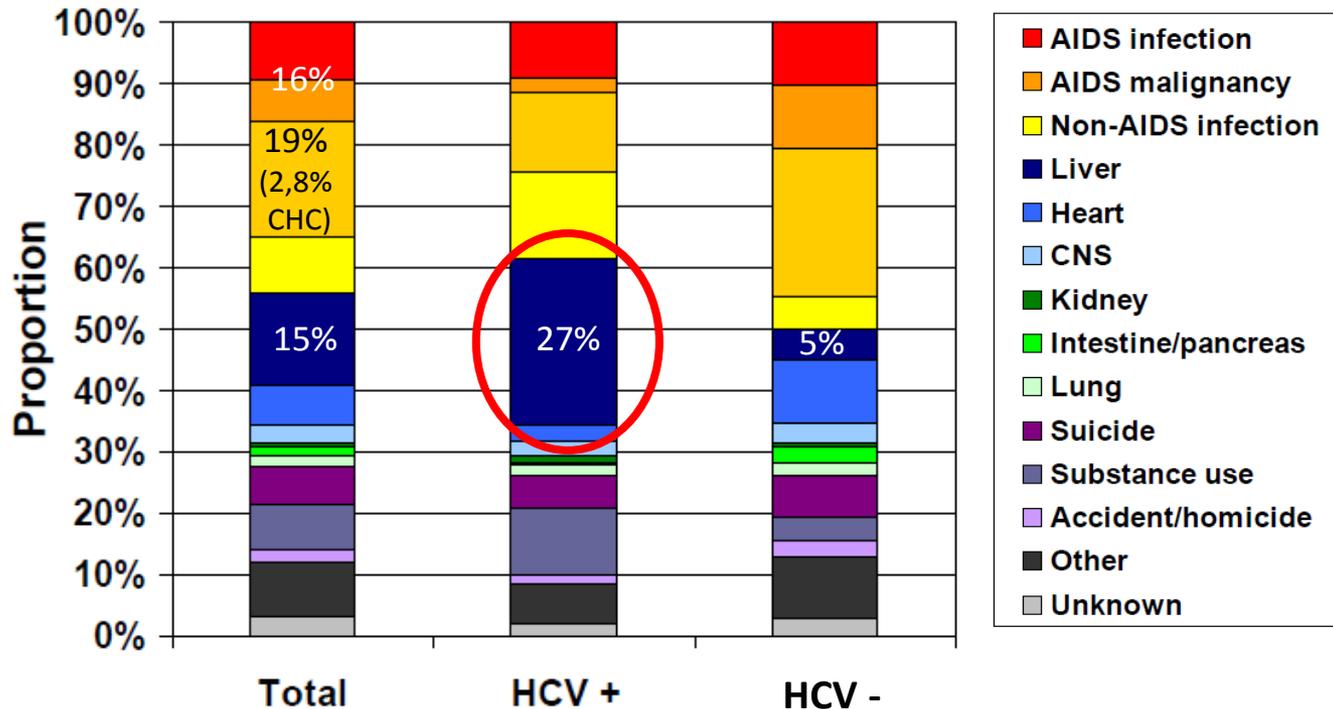
Limketkai et al. JAMA 2012
Cohorte HepaVIH
Merchant et al. Hepatology 2012
Tuma et al. AIDS 2012

Facteurs associés à la fibrose hépatique et son évolution

Causes de mortalité chez les patients VIH

dépendantes du statut VHC

Cohorte Suisse (2005-2009)

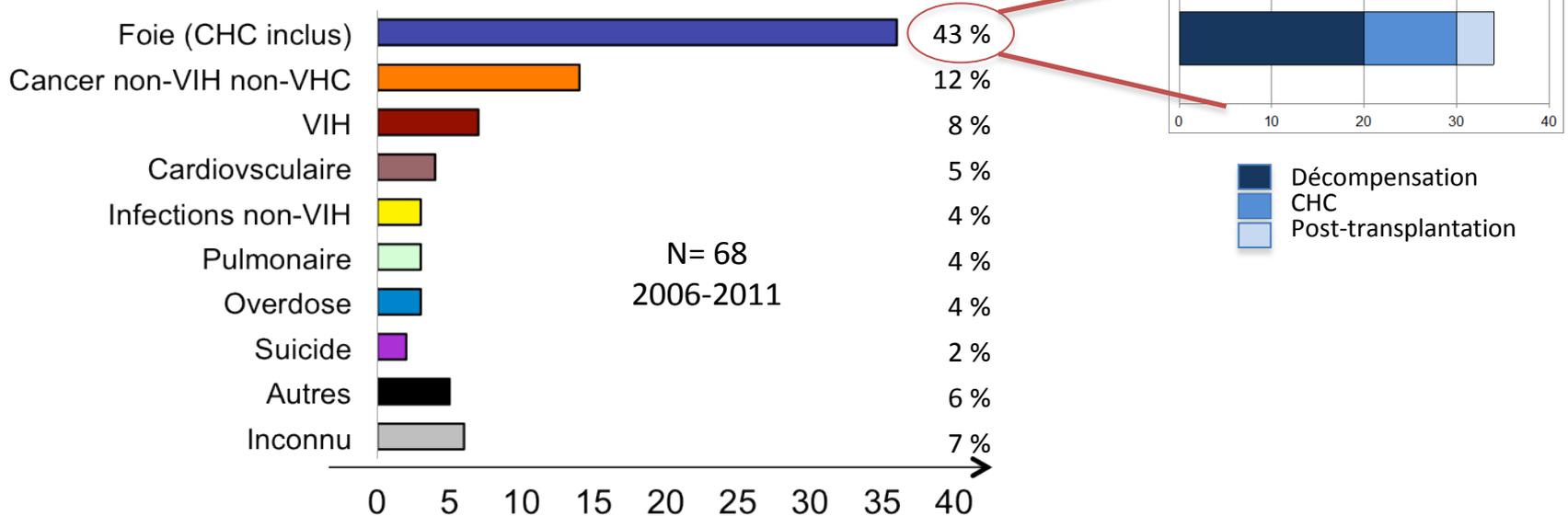


Facteurs associés à la fibrose hépatique et son évolution

Mortalité d'origine hépatique

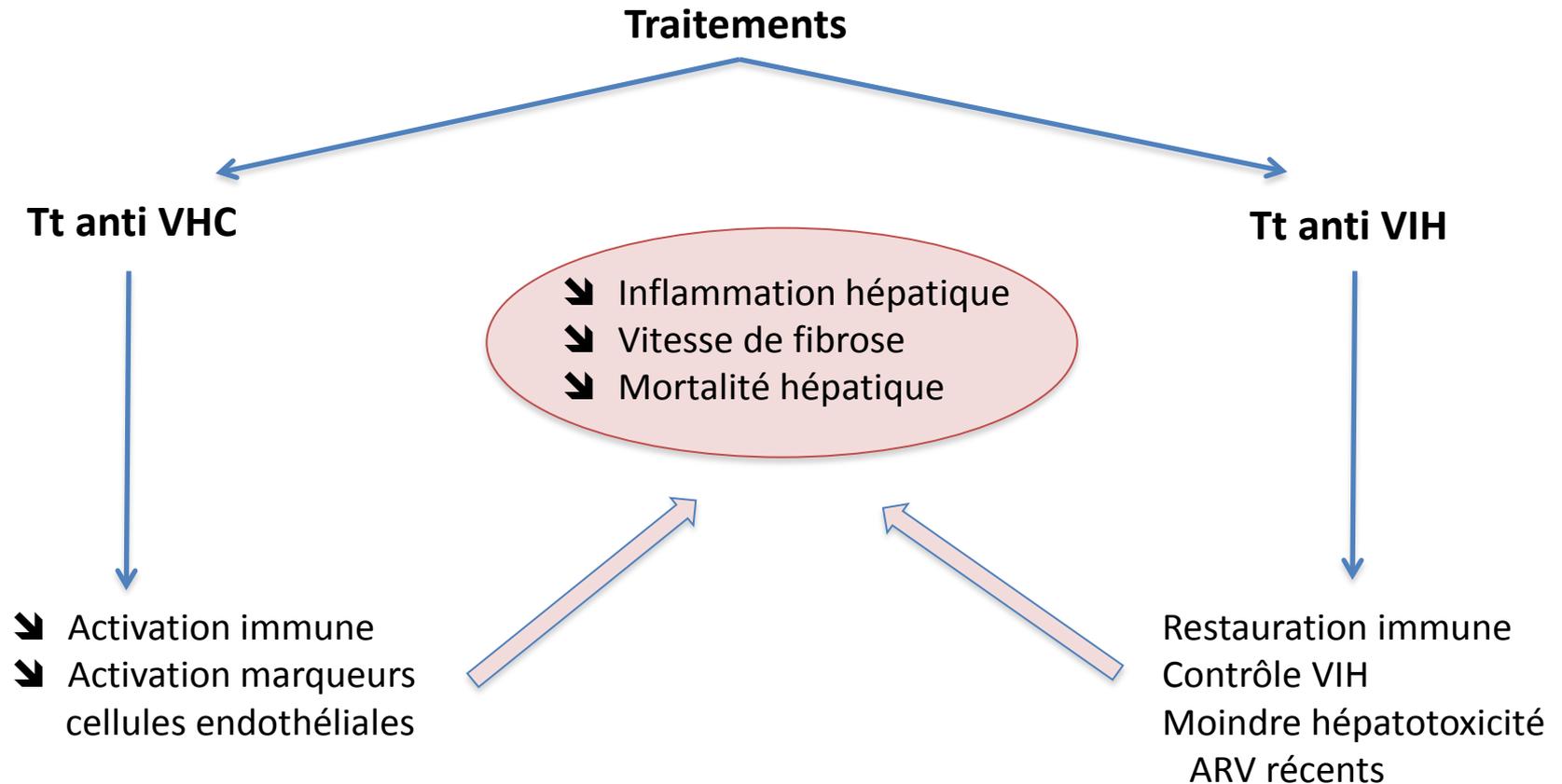
- Population VIH : 3^{ème} cause DC
- Population VIH-VHC : 1^{ère} cause DC

Causes de DC chez les patients VIH-VHC en France



Patients cirrhotiques : > 50% DC liés au VHC
 Patients non cirrhotiques : 60% DC non liés au VHC ni au VIH

Impact du VHC, du VIH et de leurs traitements sur l'inflammation chronique



Risque évolution vers cirrhose > mono-infectés VHC
Pré-cART : x 2,49 → cART : x 1,72

Evaluation de la fibrose

Tests non-invasifs de fibrose

Élastométrie (FibroScan®)*
Scores biologiques

Limites

≤ F2
Stéatose associée
Qualité des tests
Cohérence clinique
Absence de comorbidité

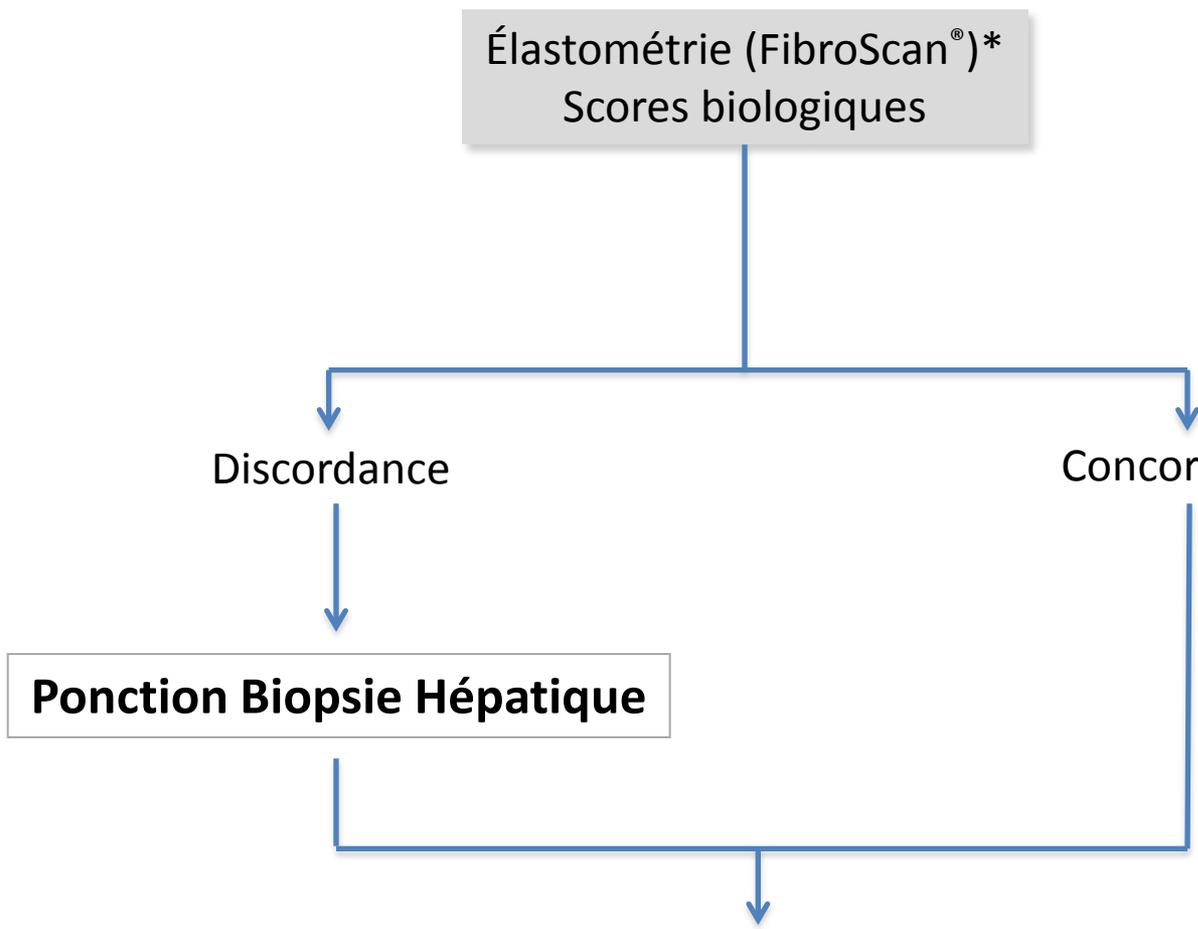
*si > 14,5 KPa autre test inutile

Discordance

Concordance

Ponction Biopsie Hépatique

Prise en charge selon recommandations

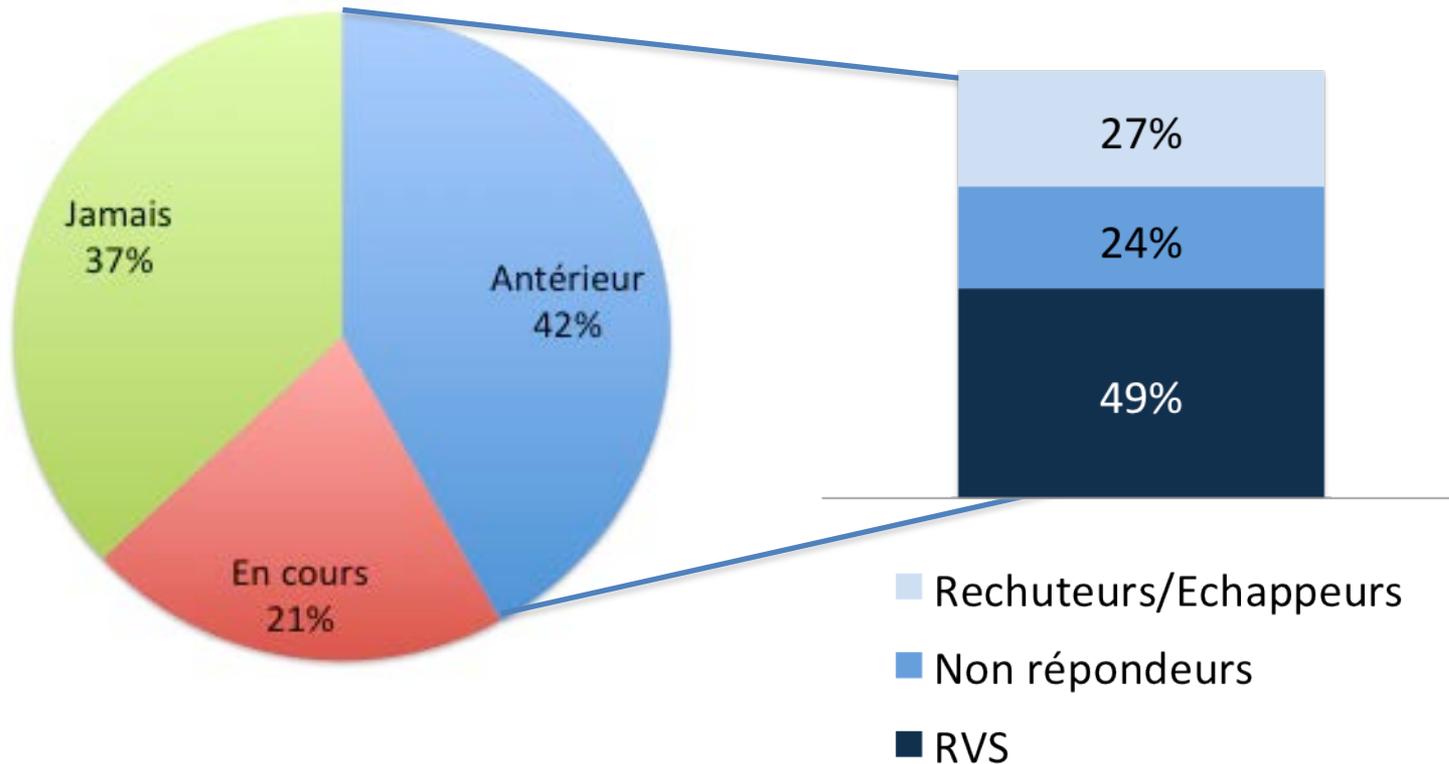


Accès aux traitements anti-VHC

Etude Pospech, France 2009

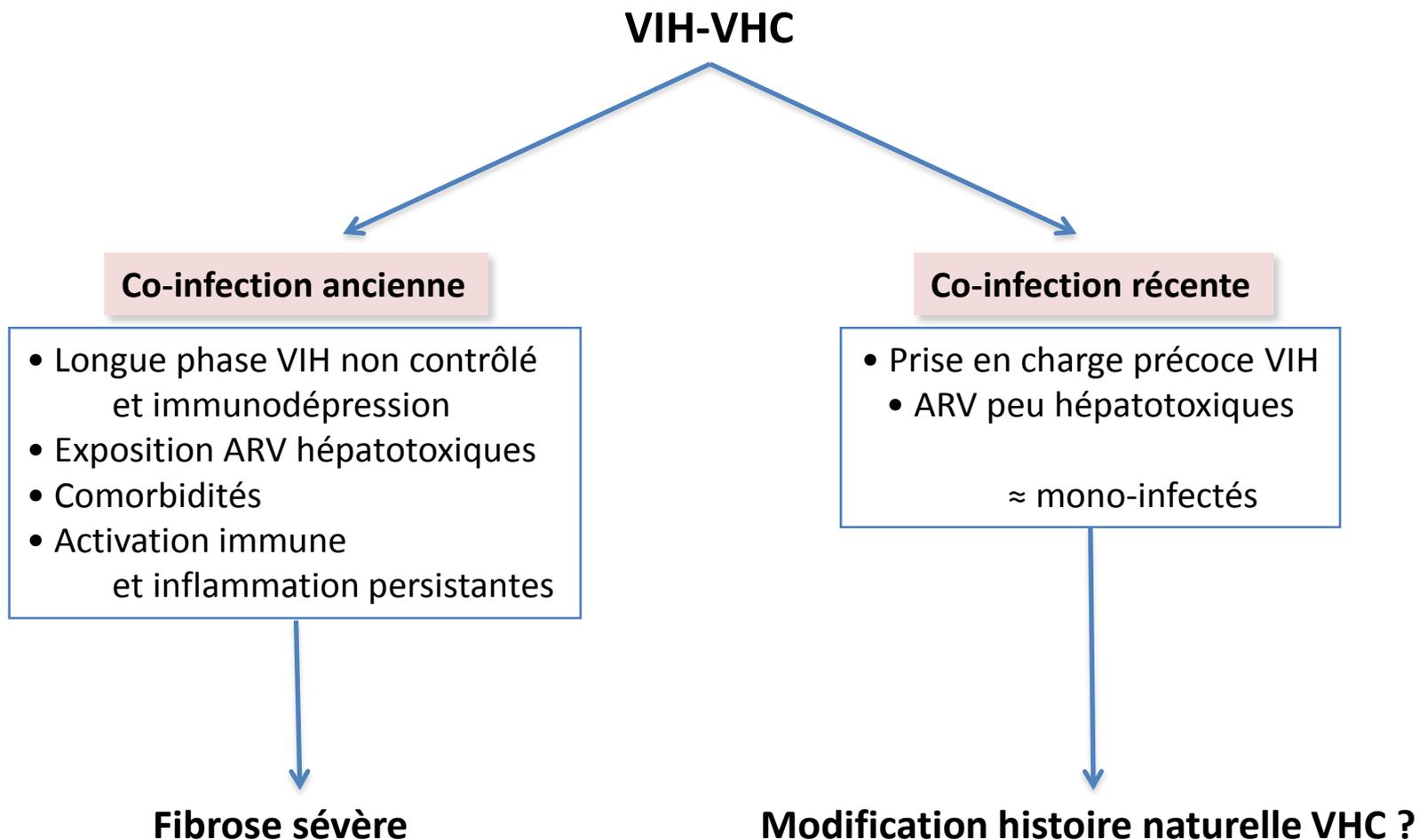
↘ morbi-mortalité
↗ qualité de vie

Traitement VHC



Conclusion

Deux profils de patients différents



Qui traiter ?

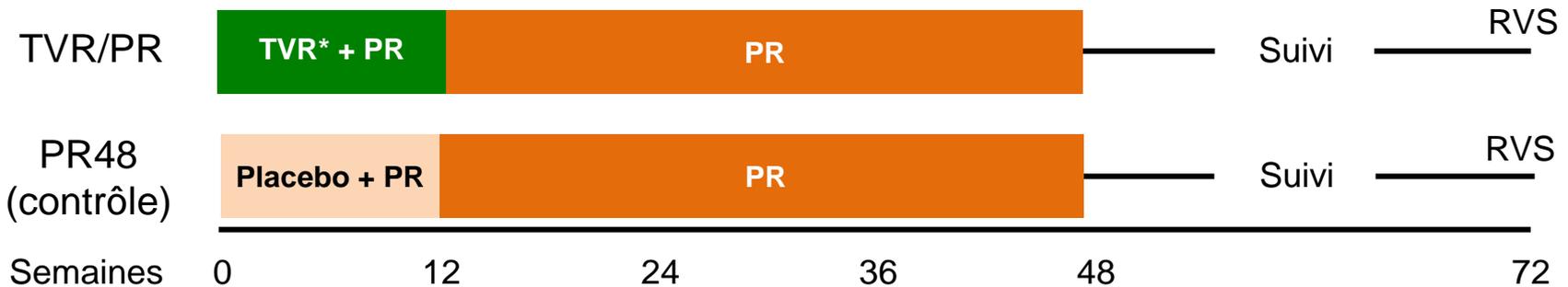


Malades naïfs de traitement

Résultats des essais – Essai 110 de phase 2 : télaprévir (TVR), Peg-IFN α -2a et RBV (PR)

2 groupes:

- Patients naïfs d' ARV avec CD4 \geq 500/mm³ et CV VIH \leq 100 000 c/ml (n=13)
- Patients recevant des ARV (TDF/FTC/EFV ou TDF/FTC ou 3TC + ATV/r) avec CD4 \geq 300/mm³ et CV VIH < 50 c/ml (n=47)



* Dose de 750 mg/8 h (augmentée à 1 125 mg/8 h pour les patients recevant EFV)

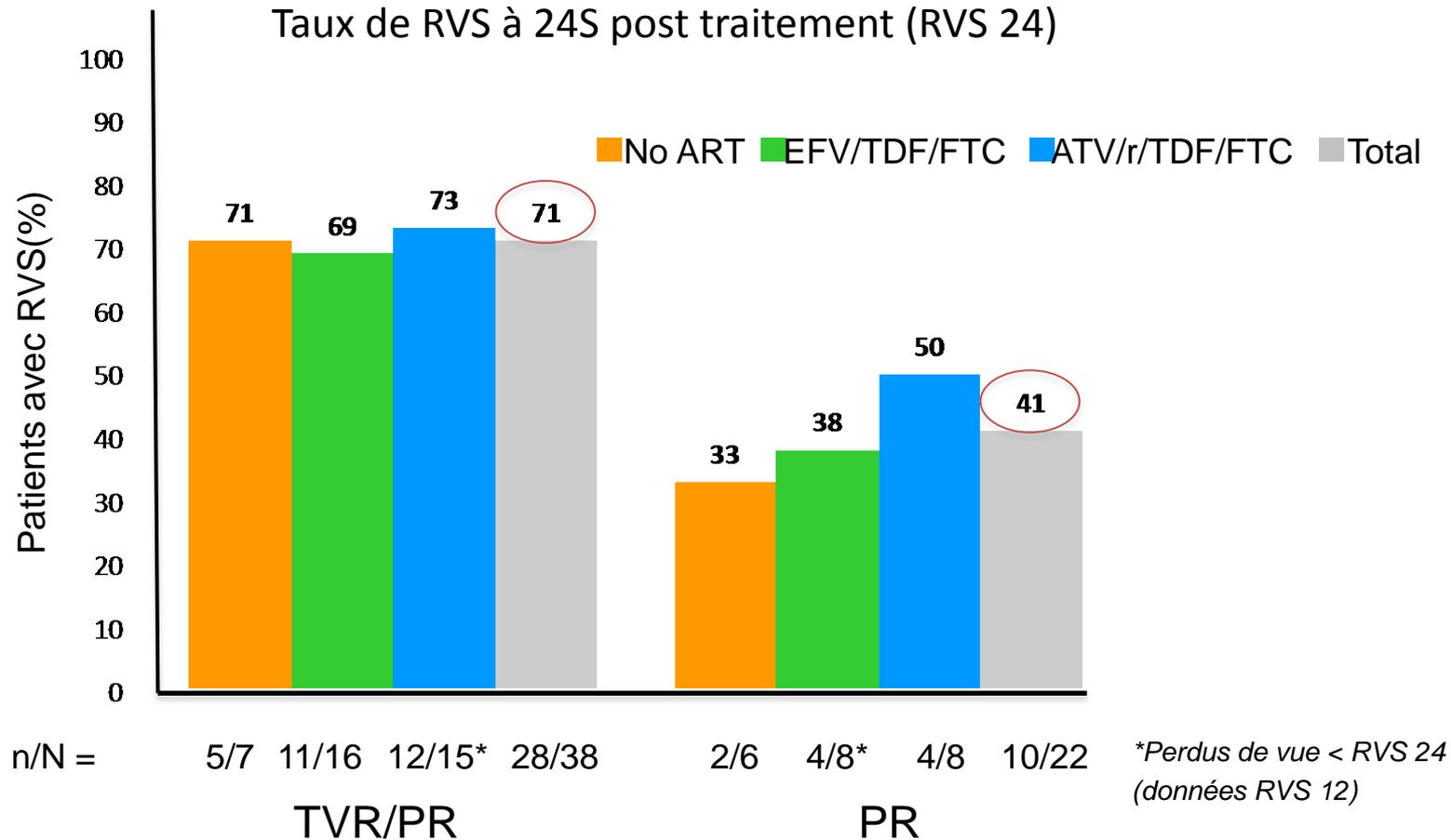
71% génotype 1a
5% F4

Règles d'arrêt

TVR : S4 ou 8 si ARN VHC > 1000 UI/ml
 TVR/PR : S12 si ARN VHC > 1000 UI/ml ou baisse < 2 log10
 S24 ou 36 si ARN VHC positif

Malades naïfs de traitement

Résultats des essais – Essai 110 : télaprévir (TVR), Peg-IFN α -2a et RBV (PR)



Taux RVS 24 (similaires taux RVS 12) : 71%

Malades naïfs de traitement

Efficacité comparable aux mono-infectés VHC

TELAPREVIR

| Patients naïfs de traitement | Patients | n | F3-F4 (%) | ARN HCV j0 > 800.000 UI/ml (%) | RVR (%) S4 | RVPc (%) S4 et S12 | S24 | RVS24 (%) |
|------------------------------|----------|------|---------------------|--------------------------------|------------|---------------------|-----|-----------|
| Study 110 | VIH-VHC | 38 | 13 (pas de F4) | 84 | 68 | 61 | 71 | 74 |
| PROVE 1 | VHC | 158* | 18 * (pas de F4) | 86 * | 81* | 74* | 64* | 67** |
| ADVANCE ** | VHC | 363 | 20 (dont 6% F4) | 77 | 68 | 58 (à S4 et S12) | 87 | 75 |

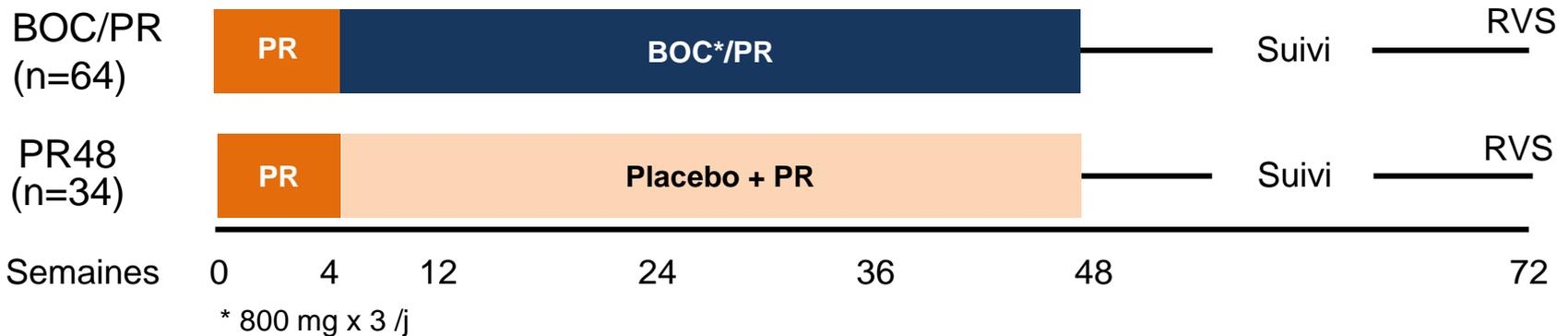
* Bras T12PR24 + T12PR48

** Uniquement bras T12PR48

Malades naïfs de traitement

Résultats des essais – Essai de phase 2 : bocéprévir (BOC), Peg-IFN α -2b et RBV (PR)

Patients recevant des ARV (sauf INNTI, AZT, d4T, ddl) avec CD4 > 200/mm³ et CV VIH < 50 c/ml



65% génotype 1a
5% F4

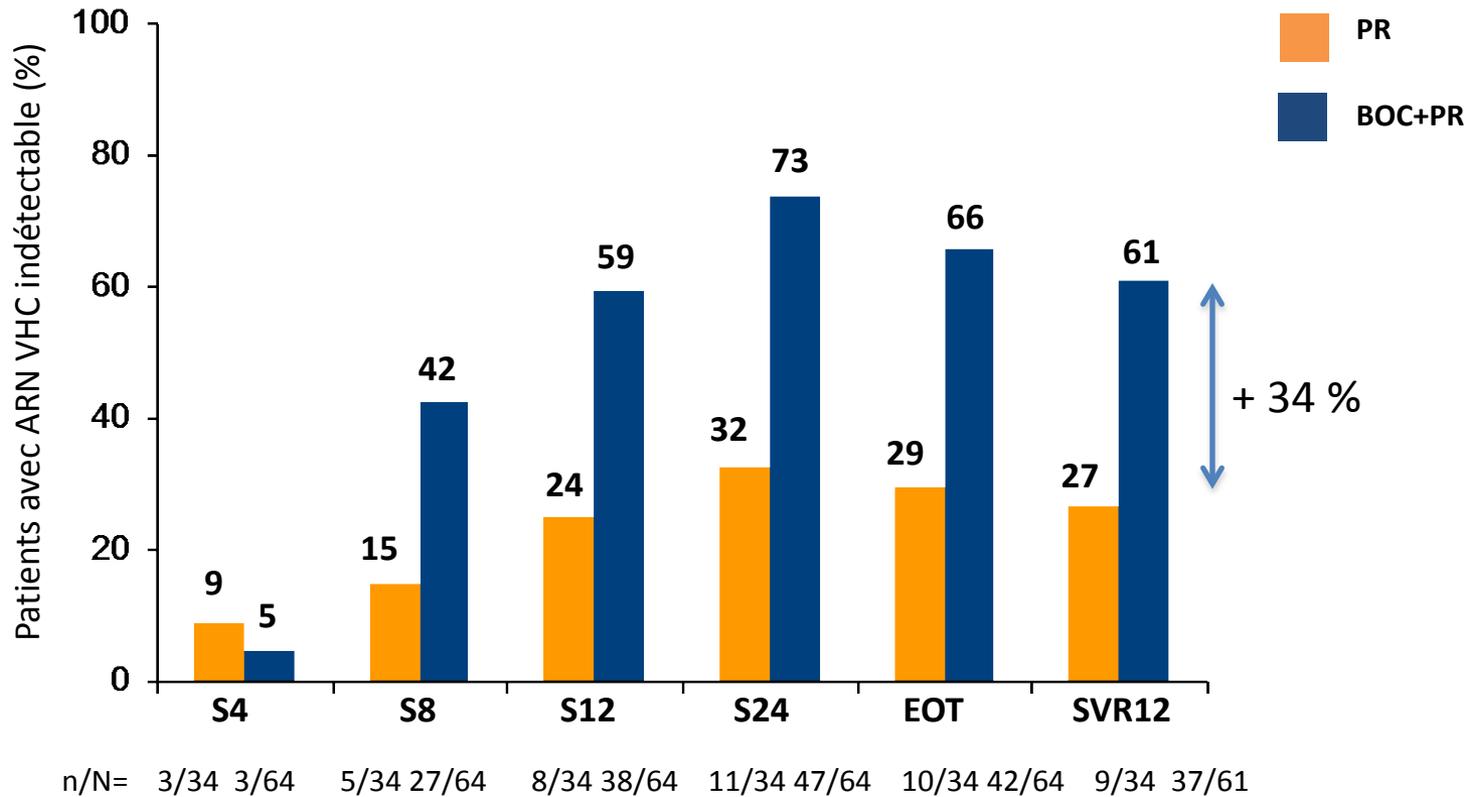
Règles d'arrêt

Baisse ARN VHC < 2 log₁₀ à S12 ou ARN VHC positif à S24

Qui traiter ?

Malades naïfs de traitement

Résultats des essais – Essai de phase 2 : bocéprévir (BOC), Peg-IFN α -2b et RBV (PR)



Taux RVS 12 : 61%

Malades naïfs de traitement

Efficacité comparable aux mono-infectés VHC

BOCEPREVIR

(avec phase de bithérapie initiale)

Qui traiter ?

| Patients naïfs de traitement | Population | n | F3-F4 (%) | HCV RNA J0 > 800.000 UI/ml (%) | RV S8 (%) | RV S12 (%) | RV S24 (%) | RVS (%) |
|------------------------------|------------|-----|-----------|--------------------------------|-----------|------------|------------|---------|
| Mallolas study | VIH-VHC* | 96 | 6 (F4) | 88 | 42 | 59** | 73 | 60 |
| SPRINT-1 * | VHC | 103 | 6 (F4) | 90 (seuil 600.000) | 64 | 77 | 80 | 75 |
| SPRINT-2 | VHC | 366 | 12 | 86 | 61 | - | 69 | 66 |

- Uniquement bras PR4 PRB44

**RVS 12 en attente du suivi de 3 patients

Malades naïfs de traitement

Résultats des essais coinfectés VIH/VHC– Effets secondaires les plus fréquents

Telaprévir

| | TVR+P/R | P/R |
|------------------|---------|-----|
| Prurit | 34% | 5% |
| Céphalées | 34% | 23% |
| Nausées | 32% | 18% |
| Eruption cutanée | 29% | 18% |
| Vertiges | 21% | 9% |
| Anémie sévère | 3% | 5% |
| Transfusion | 11% | 5% |
| EPO | 8% | 5% |
| Echappement VIH | 0 | 0 |

Bocéprévir

| | BOC+P/R | P/R |
|---------------------|---------|------|
| Fièvre | 36% | 21% |
| Perte d'appétit | 34% | 18% |
| Vomissements | 28% | 15% |
| Dysguesie | 28% | 15% |
| Neutropénie | 19% | 6% |
| Anémie | 41% | 26% |
| Grade 3-4 | 5% | 3% |
| Arrêt pour toxicité | 20% | 9% |
| Echappement VIH | 3/64 | 4/34 |

Qui traiter ?

Malades naïfs de traitement

Modalités de traitement - Propositions

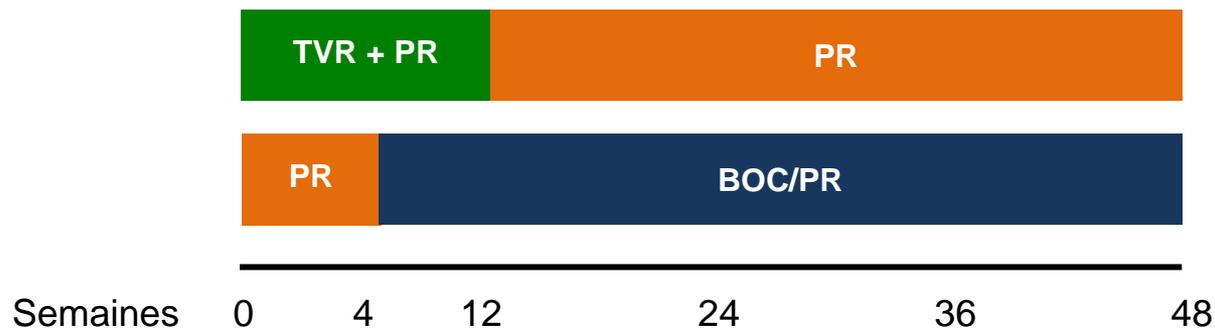
Peg-IFN α 2a : 180 μ g/semaine ou 2b 1,5 μ g/kg/semaine

Ribavirine : 1000 mg/jour si poids < 75 kg ou 1200 mg/jour si poids > 75 kg

Télaprévir 375 mg : 3 cp x 2 /jour (ou 2 cp x 3 /jour)

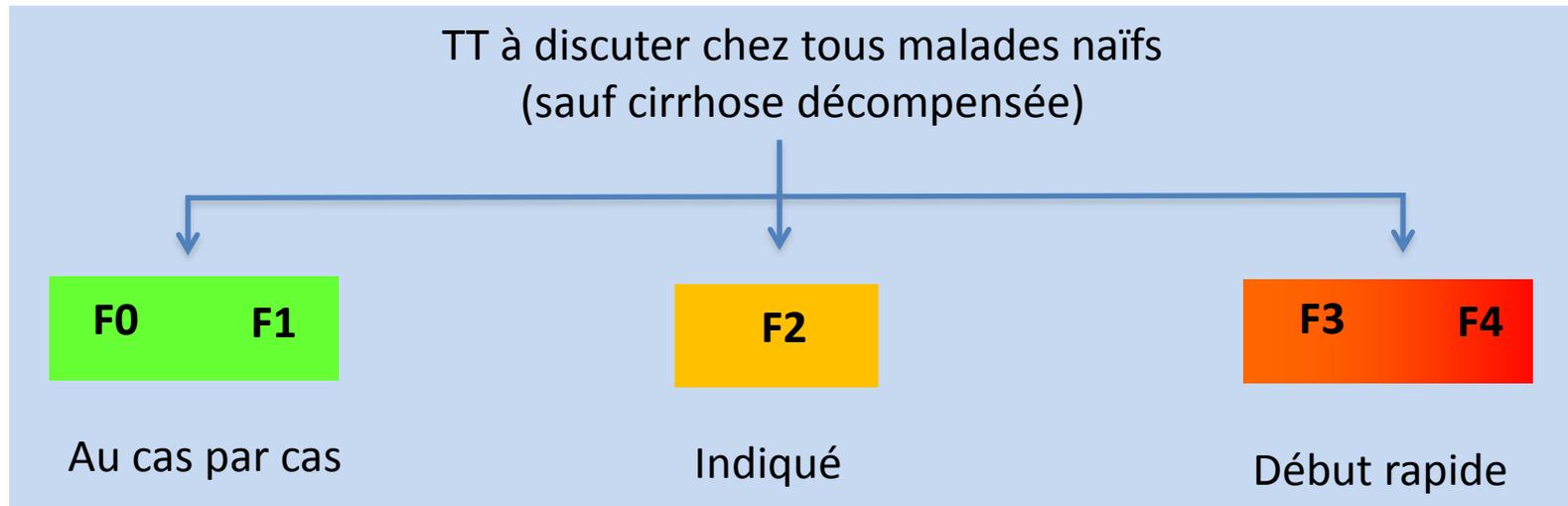
OU

Bocéprévir 200 mg : 4 gél x 3 /jour



Malades naïfs de traitement

Qui traiter ? - Propositions



Age > 50 ans
 Sexe masculin
 Syndrome métabolique
 Activité nécrotico-inflammatoire
 Manifestation extra-hépatique
 Facteurs connus de progression
 Réduction du risque de transmission
 Motivation du patient

Surveillance \geq annuelle patients non traités

Qui traiter ?

Malades naïfs de traitement

Facteurs prédictifs de réponse à une trithérapie avec bocéprévir
(Essai Sprint 2 – Patients mono-infectés VHC)

| Facteurs à l'inclusion | OR |
|---|--------------------------------|
| ARN VHC bas ≤ 400.00 vs > 400.000 | 11,6 (1,5-87,8) |
| Génotype IL28B CC vs TT CC vs CT | 2,6 (1,3-5,1) 2,1 (1,2-3,7) |
| Absence de cirrhose vs cirrhose | 4,3 (1,6-11,9) |
| Sous type 1b vs 1a ou autre | 2,0 (1,2-3,4) |
| Race non noire vs noire | 2,0 (1,1-3,7) |
| BMI ≤ 30 vs > 30 | 1,6 (1-2,5) |

Qui traiter ?

Malades naïfs de traitement

Autres facteurs prédictifs de réponse au traitement (patients mono-infectés VHC)

Télaprévir*

- Age < 40 ans
- Sexe féminin
- Absence fibrose sévère
- IMC < 25 kg/m²
- Génotype 1b (vs. 1a)

* Analyse univariée

Bocéprévir*

- Origine ethnique
- Charge virale VHC
- Absence cirrhose

* Analyse multivariée

IL28B

| Taux de RVS | Télaprévir | Bocéprévir |
|-------------|------------|------------|
| CC | 90% | 71% |
| CT | 71% | 59% |
| TT | 73% | 59% |

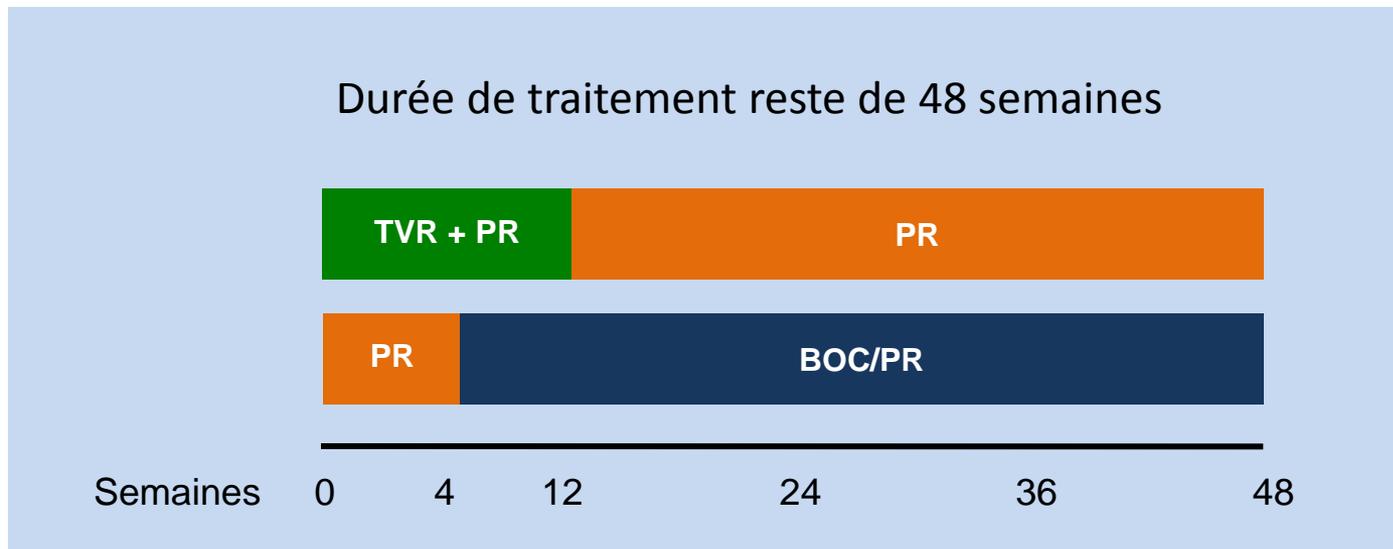
Gain thérapeutique / bithérapie : CT / TT > CC

Malades naïfs de traitement

Un raccourcissement de la durée du traitement est-il possible?

Absence d'études chez le co-infecté VIH-VHC (2 essais en cours)
Cinétique de décroissance ARN VHC retardée comparée au mono-infecté

Durée de traitement - Proposition

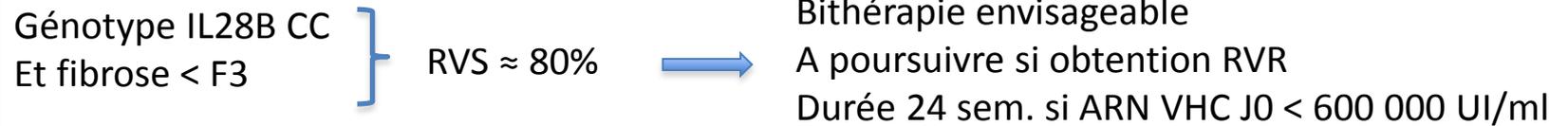


Qui traiter ?

Malades naïfs de traitement

Place de la bithérapie Peg-IFN + Ribavirine exceptionnelle

Mono-infectés VHC



Proposition pour les co-infectés VIH-VHC

Traitement de choix = trithérapie

Indications **bithérapie** de **48 semaines** exceptionnelles si :

- Patient naïf de traitement VHC
- Pas possibilité d'adaptation du traitement ARV
- Fibrose < F3
- Génotype CC de l'IL28B
- ARN VHC J0 < 600 000 UI/ml
- Obtention RVR

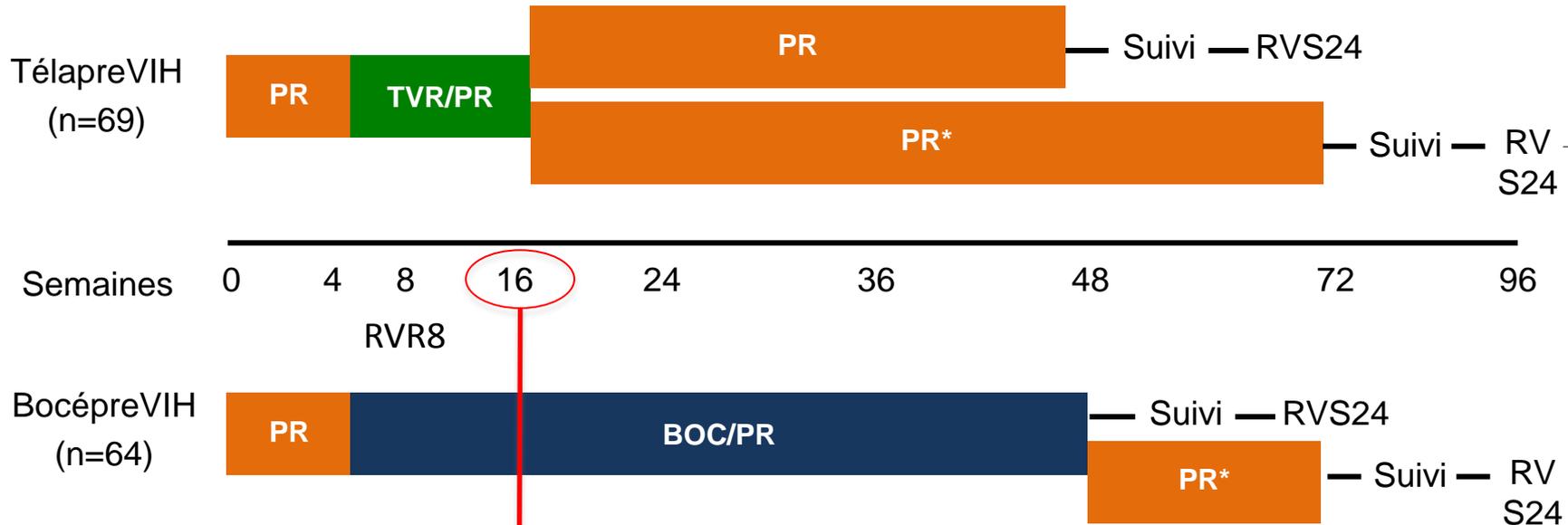
Qui traiter ?

Malades en échec de traitement antérieur

Résultats des essais de trithérapies – Essais ANRS TélapreVIH et BocépreVIH

- Patients en échec de traitement antérieur
- CD4 > 200/mm³ et > 15% et CV < 50 c/ml depuis ≥ 6 mois
- Absence de cirrhose décompensée, ou avec réponse nulle

Qui traiter ?



* 72 semaines de traitement si 15 UI/ml < ARN VHC S4 trithérapie < 1000 UI/ml (RVR8 partielle)

Résultats préliminaires

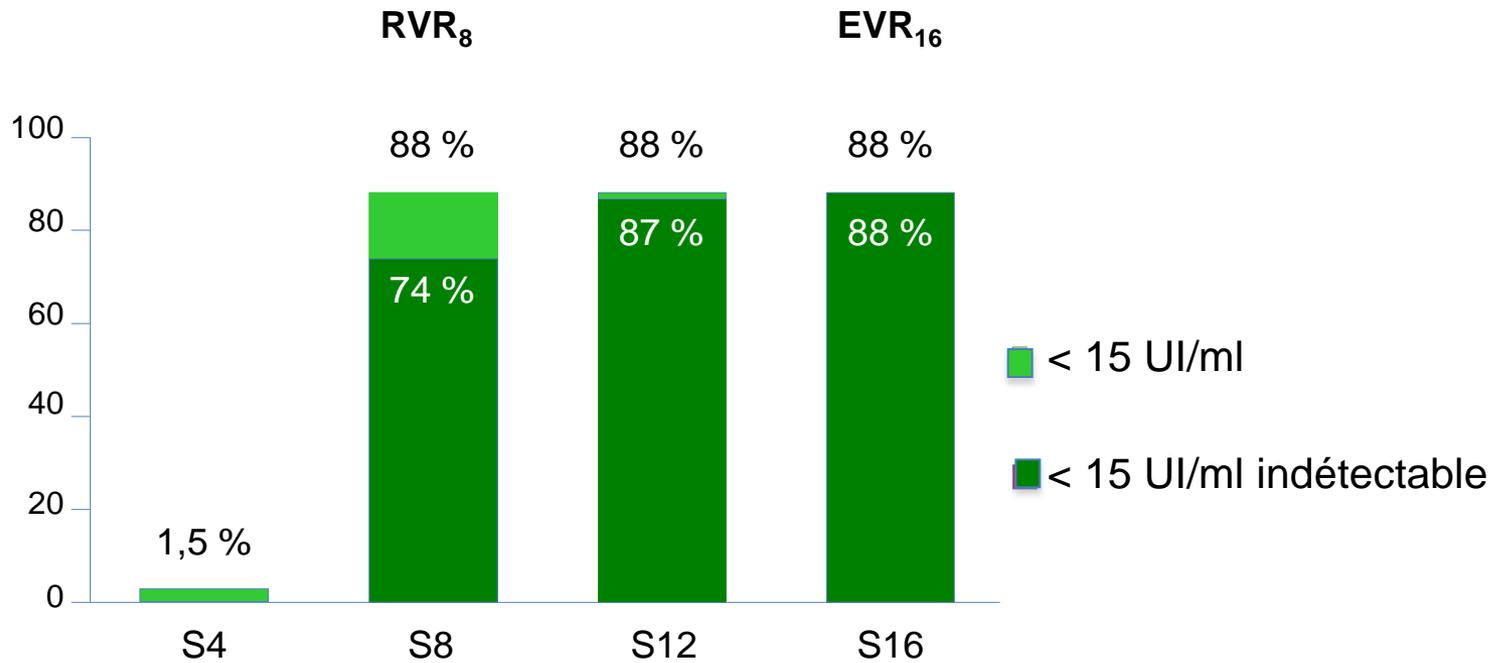
Malades en échec de traitement antérieur

Résultats des essais de trithérapies – Essais ANRS TélapreVIH (n=69)

70% génotype 1a
39% F3-F4
30% répondeurs nuls

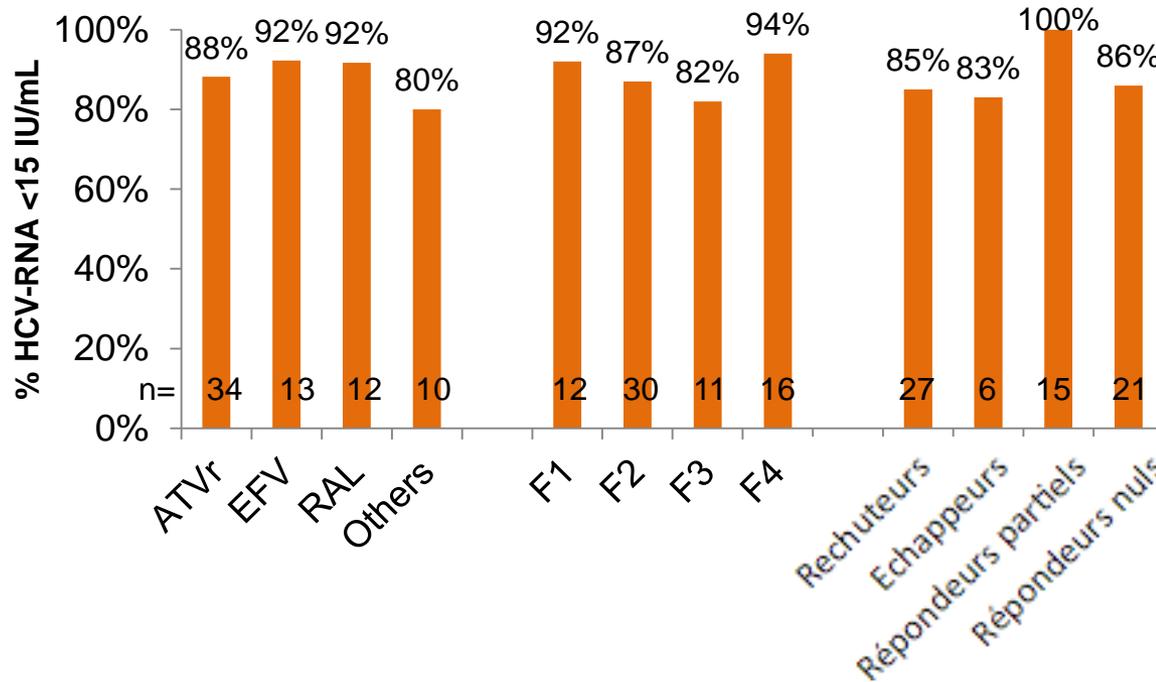
88% réponse S16

Qui traiter ?



Malades en échec de traitement antérieur

Résultats des essais de trithérapies – Essais ANRS TélapreVIH (n=69)



Pas influence
ARV
fibrose
réponse antérieure

Effets secondaires le plus fréquent : Hématotoxicité grade 4 n=6
Pas échappement VIH

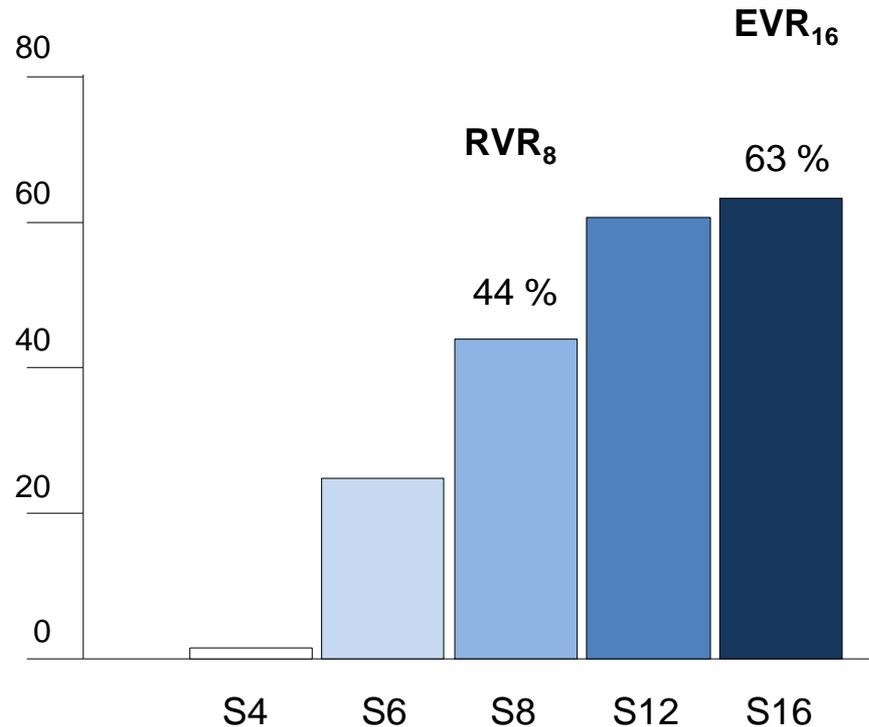
Qui traiter ?

Malades en échec de traitement antérieur

Résultats des essais de trithérapies – Essais ANRS BocépreVIH (n=64)

78% génotype 1a
 39% F3-F4
 33% répondeurs nuls

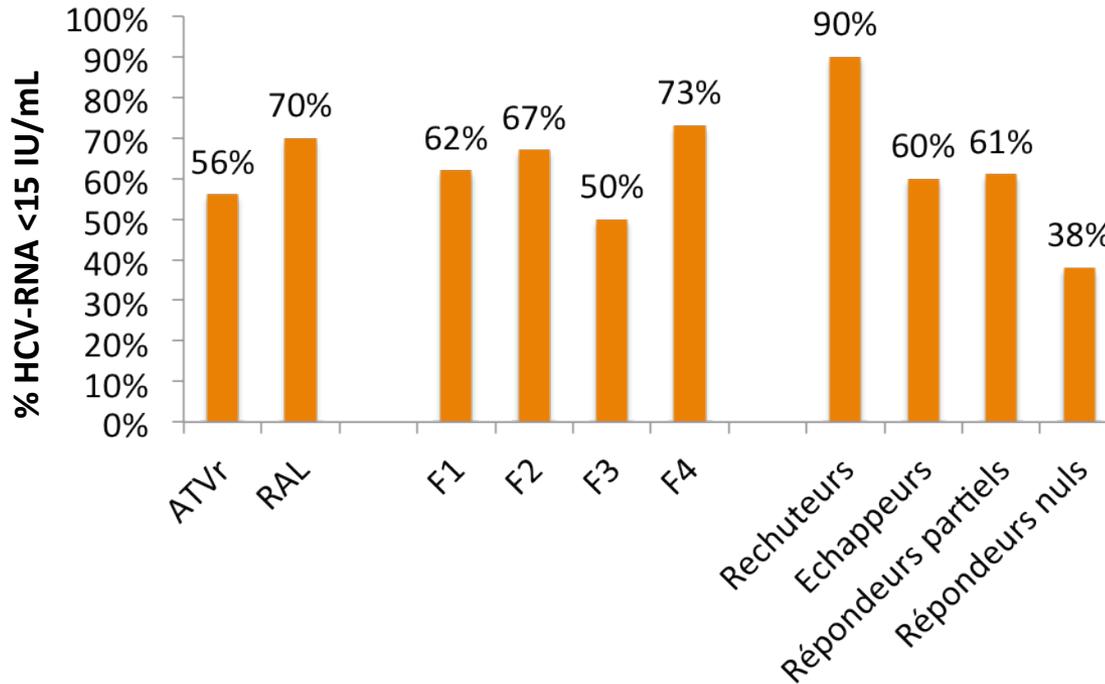
63% réponse S16



Qui traiter ?

Malades en échec de traitement antérieur

Résultats des essais de trithérapies – Essais ANRS BocépreVIH (n=64)



Pas influence
fibrose
Influence
réponse antérieure
ARV

Effets secondaires le plus fréquent : Anémie grade 4 n=3
Pas échappement VIH

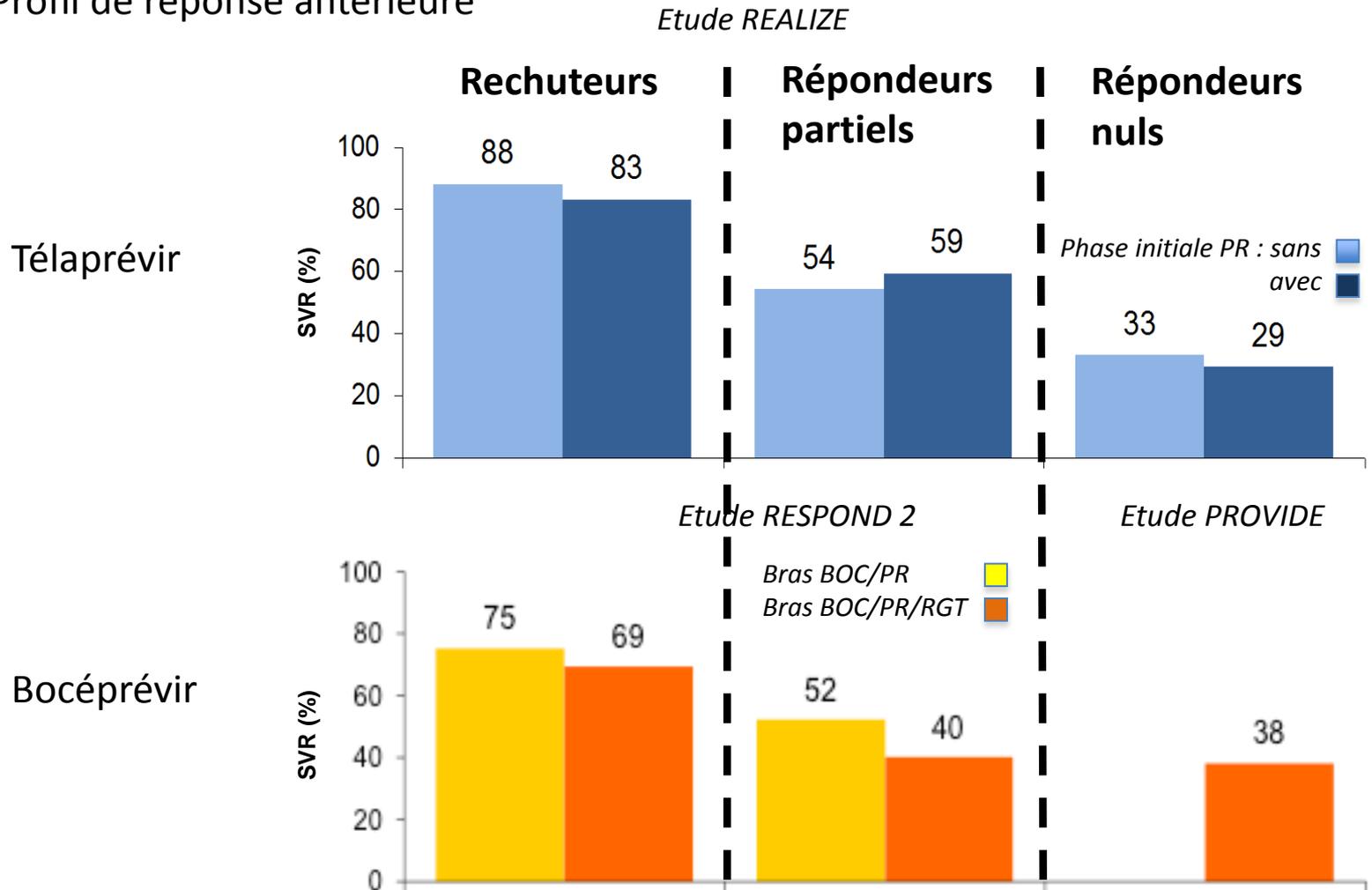
Qui traiter ?

Malades en échec de traitement antérieur

Facteurs prédictifs de réponse à la trithérapie – Mono-infectés VHC

- Profil de réponse antérieure

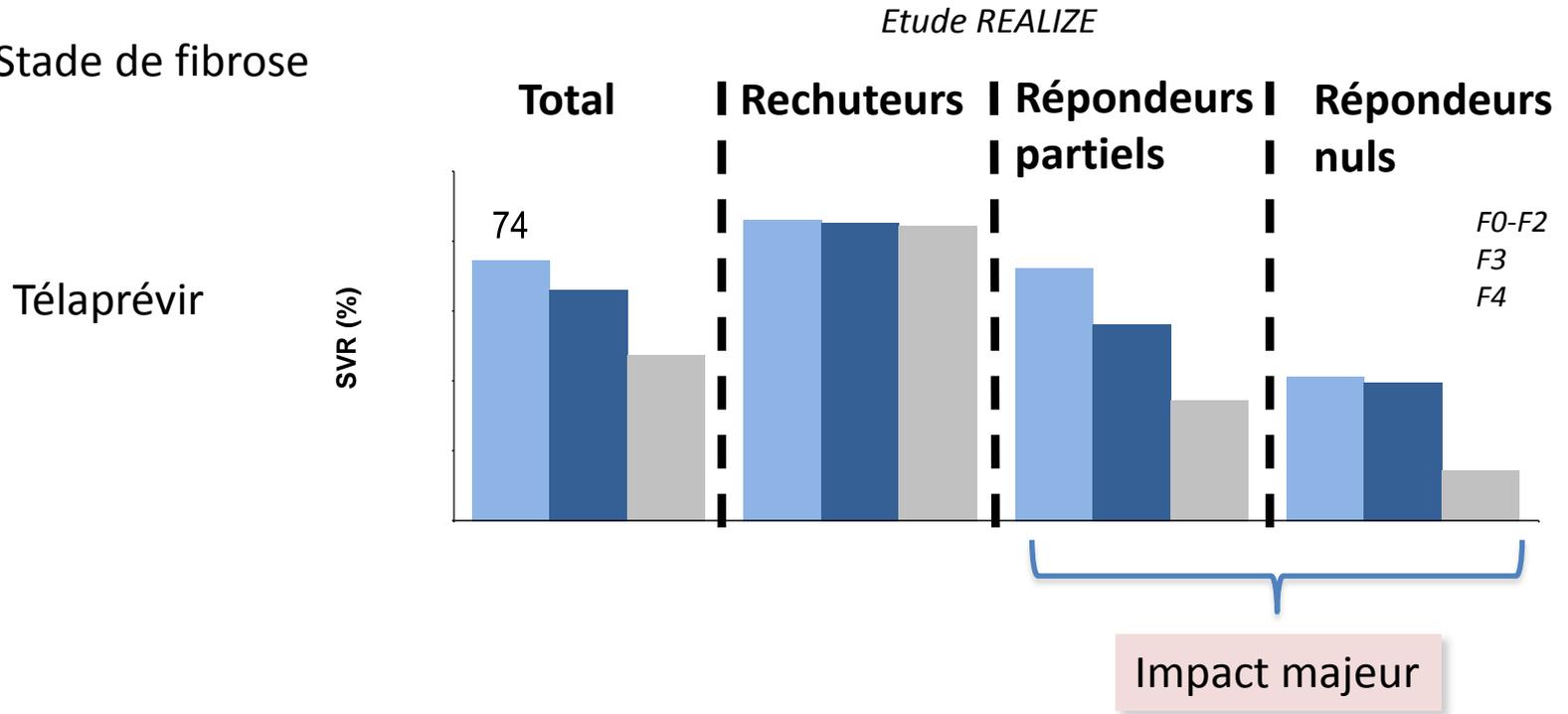
Qui traiter ?



Malades en échec de traitement antérieur

Facteurs prédictifs de réponse à la trithérapie – Mono-infectés VHC

- Stade de fibrose



Bocéprévir

F0-F2 : 66-68% RVS → F3-F4 : 44-68% RVS

Etude RESPOND 2

- Autres facteurs prédictifs

Cholestérol LDL élevé, génotype 1b, charge virale VHC faible, transaminases peu élevées

Malades en échec de traitement antérieur

Facteurs prédictifs de réponse à une trithérapie avec bocéprévir
(Essai Respond 2- Patients mono-infectés VHC)

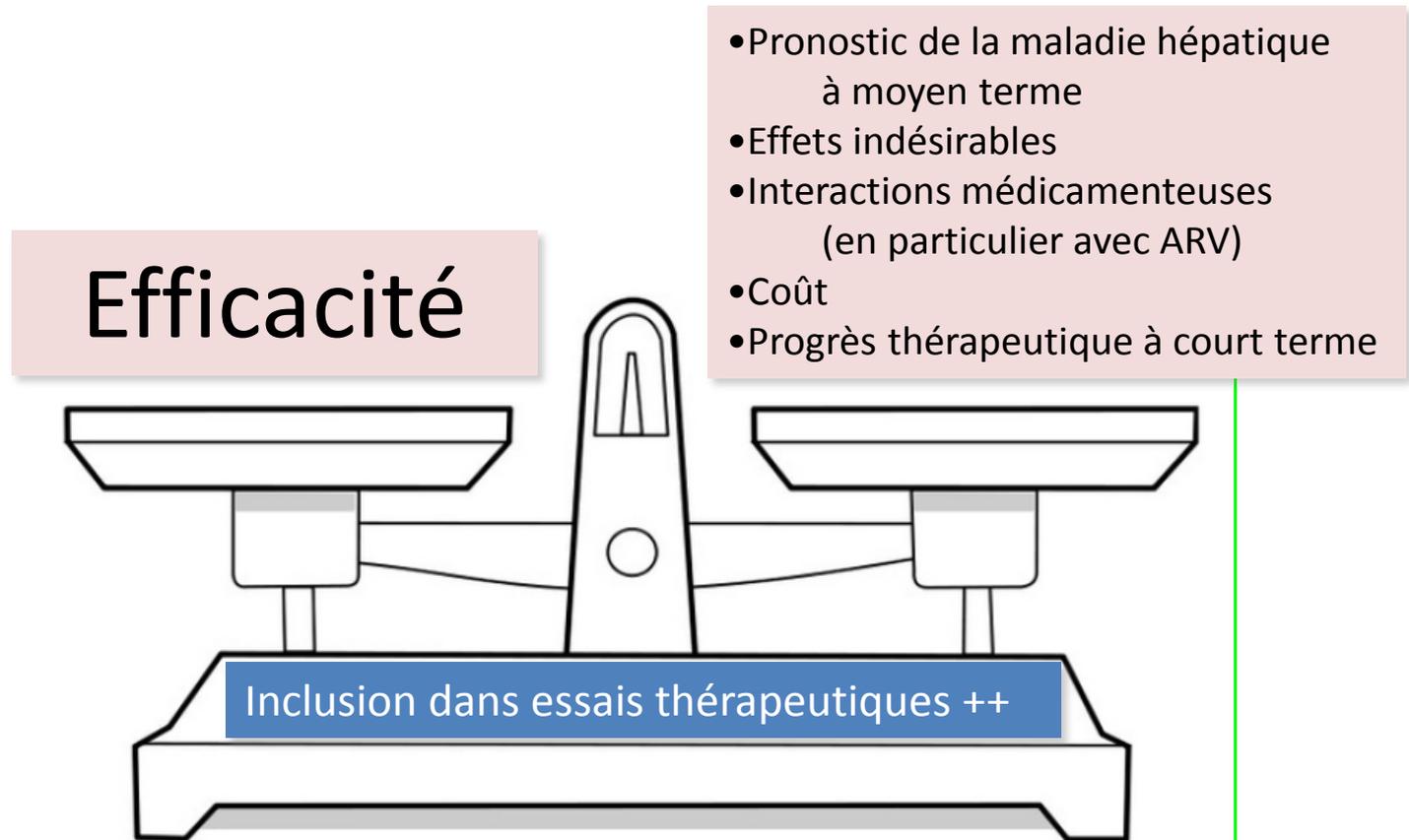
| Facteurs à l'inclusion | OR |
|---|----------------------------|
| ARN VHC bas ≤ 400.00 vs > 400.000 | 2,6 (0,8-8,9) |
| Génotype IL28B CC vs TT CC vs CT | 2 (0,6-6,7) 2,3 (1-5,5) |
| Absence de cirrhose vs cirrhose | 2 (0,7-5,3) |
| Sous type 1b vs 1a ou autre | 1,1 (0,6-2,1) |
| Race non noire vs noire | 1,3 (0,4-4,2) |
| Statut rechuteur vs non répondeur | 2,6 (1,3-5) |

Qui traiter ?

Malades en échec de traitement antérieur

Considérations pour décider d'une trithérapie

Qui traiter ?



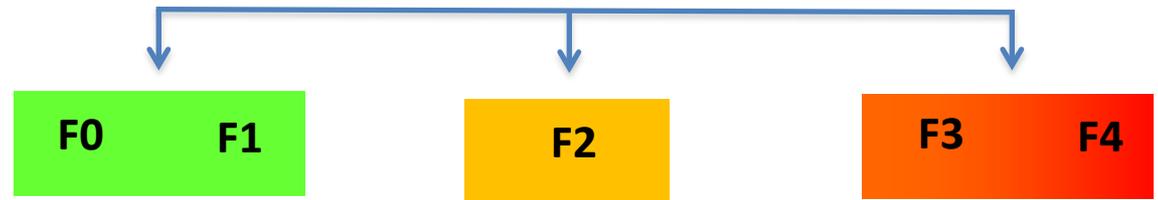
Gérer l'attente et préparer les patients aux essais à venir

Malades en échec de traitement antérieur

Propositions

- Elargir les indications thérapeutiques / mono-infectés VHC
- Traitement de référence : trithérapie 48 semaines (pas d'indication à la bithérapie)
 - Intérêt de la phase d'induction de 4 semaines par bithérapie remise en cause

Qui traiter ?



Rechuteurs / Répondeurs partiels

Au cas par cas

Indiqué

Début rapide

Répondeurs nuls

Discutable

Traitement ou attente

Indiqué si non incluible dans essai clinique*



Facteurs de progression fibrose
Souhait du patient
Tolérance du traitement précédent

* RVS 15% si F4, 40% si F3

Surveillance virologique



Surveillance immuno-virologique VIH

1/ Privilégier traitement VIH

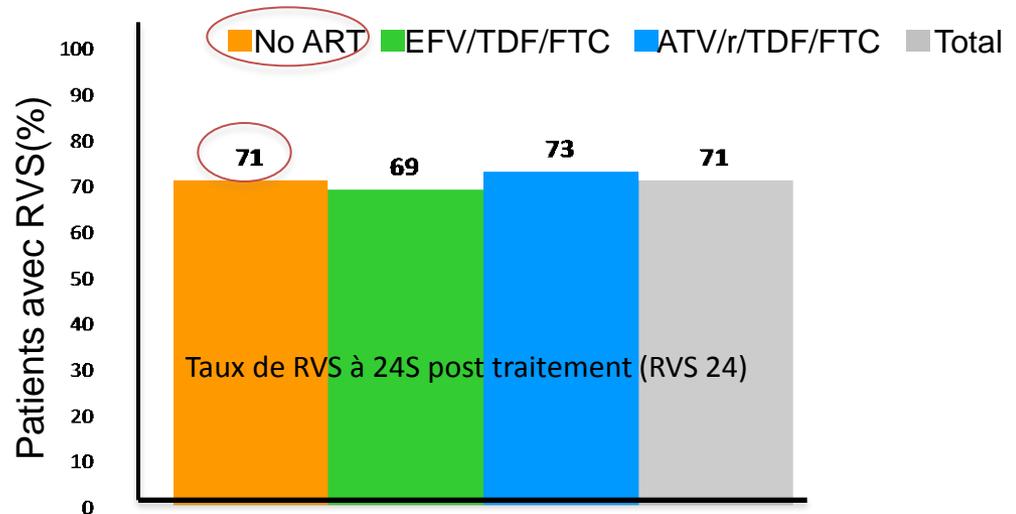
charge virale VIH indétectable
 et
 CD4 > 200/mm³ ou > 15%

2/ ARV compatibles avec traitement VHC

3/ Surveillance ARN VIH mensuelle

Au cas par cas si fibrose sévère ou équilibre immuno-virologique satisfaisant en l'absence de traitement ARV

Possibilité de traiter sans ARV



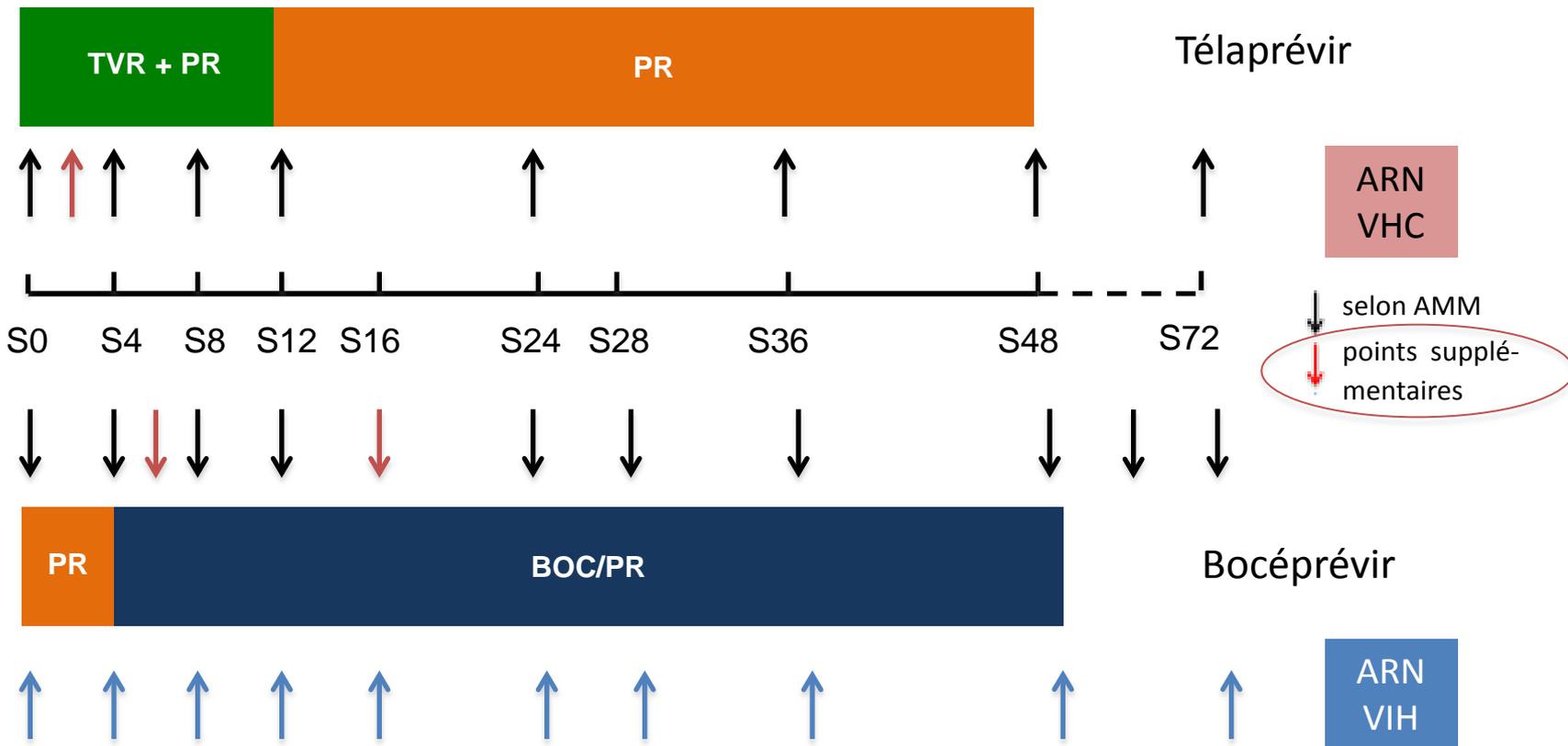
Essai 110 : télaprévir, Peg-IFN α -2a et RBV

Surveillance de la réponse virologique VHC

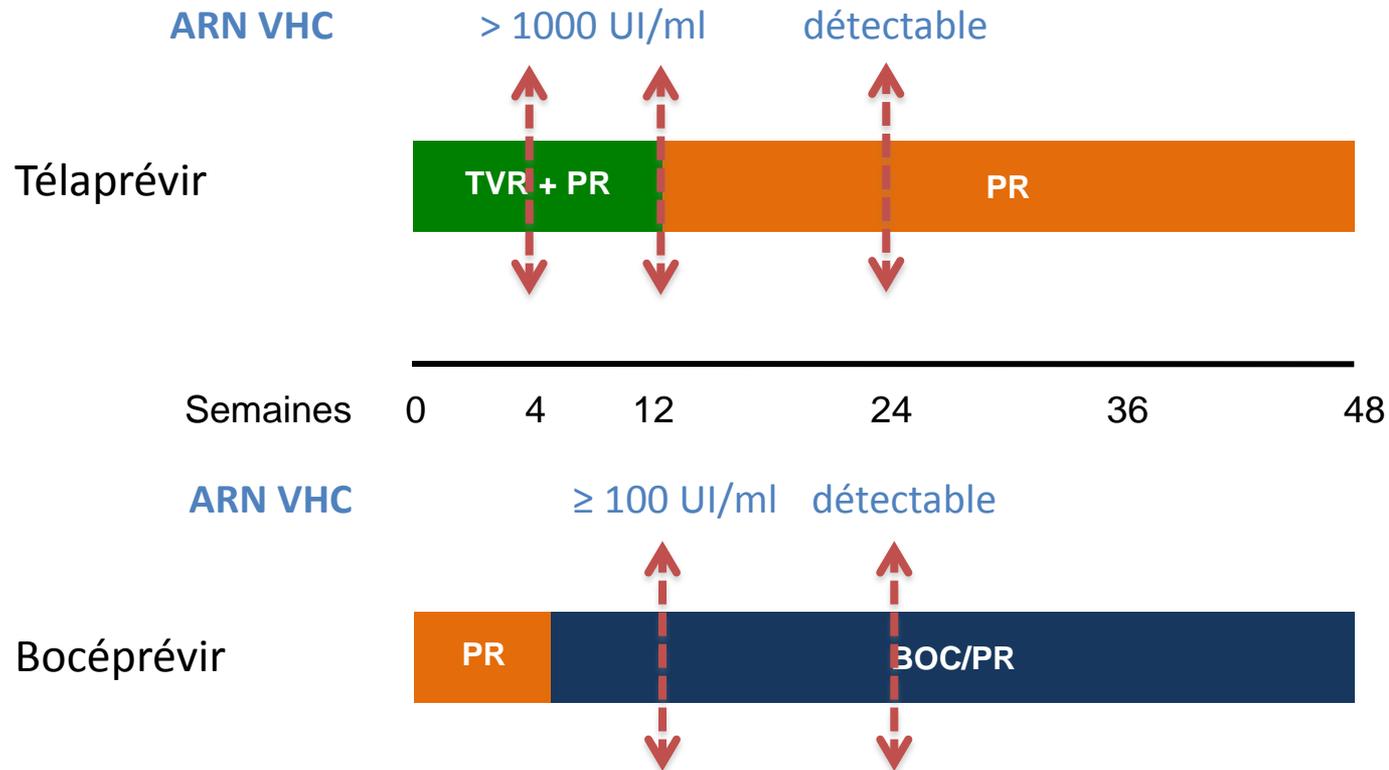
Méthode de quantification

PCR en temps réel
Seuil de détection base (≤ 15 UI/ml)
Linéaire jusqu'au seuil
Même méthode pendant tout le suivi

Surveillance virologique



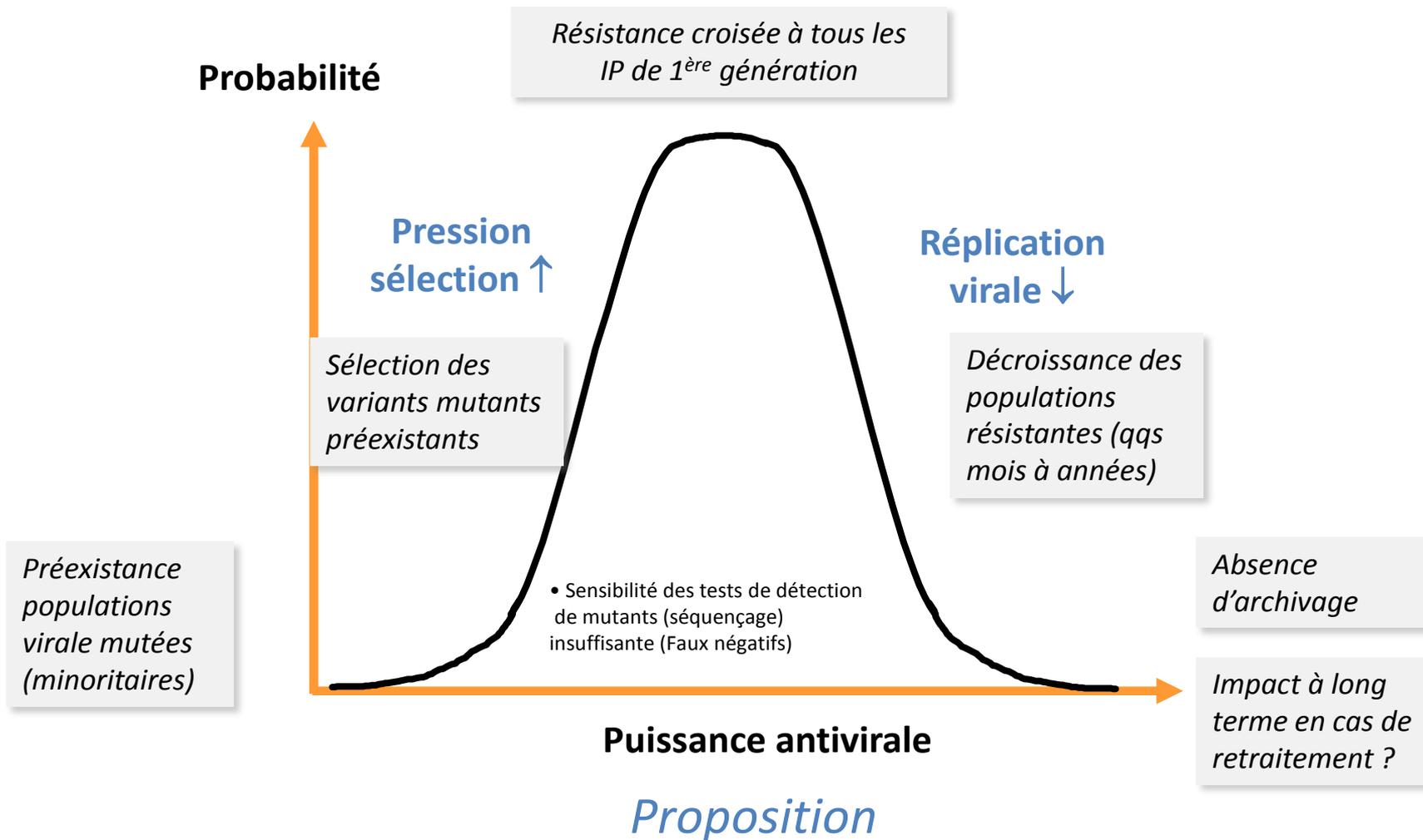
Critères d'arrêt du traitement



- ≤ S24 • ARN détectable mais < 1000 (TVR) ou 100 (BOC) et baisse régulière : poursuite TT
- Echappement virologique : arrêt TT après contrôle à J15

SVR12 = SVR24

Evaluation de la résistance aux IP du VHC



- Pas d'indication à la recherche de variants résistants
- Intérêt de conserver échantillons en vue de retraitement par IP de 2^{ème} génération

Gestion des effets indésirables

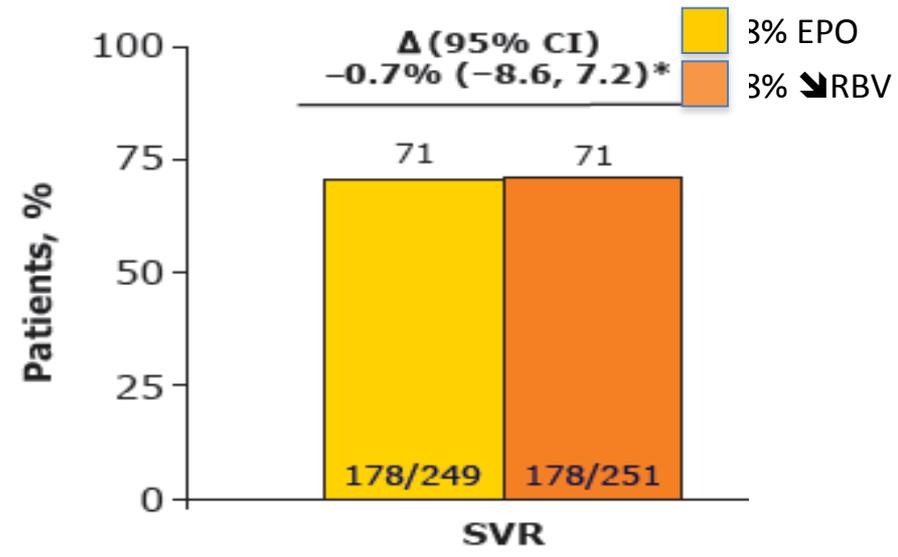
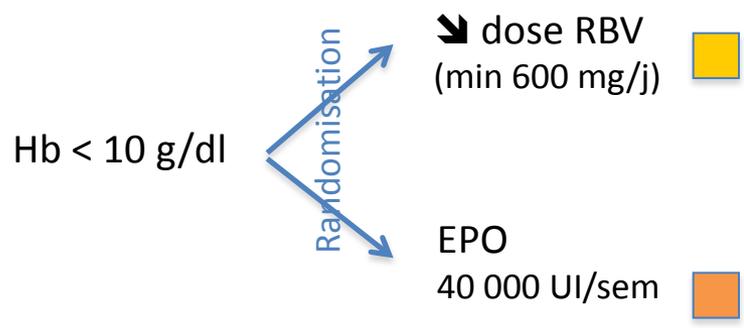


Gestion de l'anémie

➤ risque ≈ 20% / bithérapie
 Hb < 10 g/dl ≈ 50% BOC
 ≈ 40% TVR

- La diminution des doses de RBV jusqu'à 600 mg /j n'est pas délétère

Essai mono-infecté VHC + bocéprévir



- Erythropoïetine : Intérêt non démontré dans les essais disponibles

Gestion des effets indésirables

Gestion de l'anémie

➔ risque \approx 20% / bithérapie
Hb < 10 g/dl \approx 50% sous BOC
 \approx 40% sous TVR

Proposition

Hb < 10 g/dl ou diminution > 2 g/dl en 15 jours

1/ Réduction des doses de RBV de 200 à 400 mg/j, puis par palier de 200 mg
Ne pas diminution de plus de 50%

2/ Erythropoïétine (EPO) en 2^e intention

En cas de cirrhose : recours d'emblée à l'EPO et maintien doses RBV

Gestion des effets indésirables cutanés

Caractéristiques des éruptions cutanées sous TVR

- Prurigineuse
- Eczématiforme
- Associée à sécheresse cutanée
- Surface corporelle atteinte <30%
- Délai apparition : 50% ≤ 30 jours



Grade 1



Grade 2

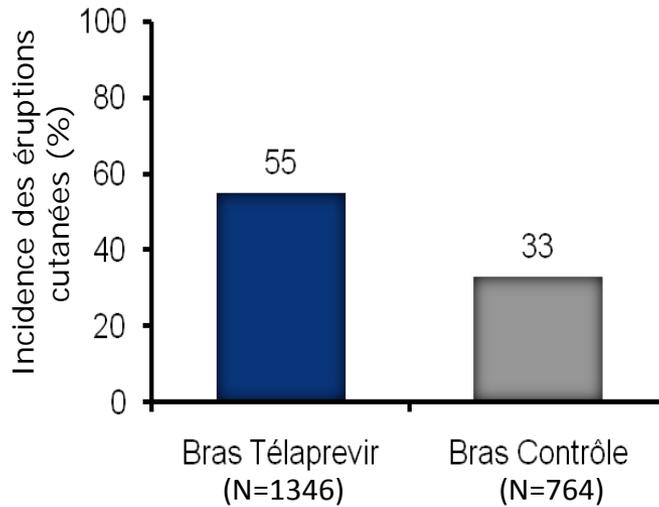


Grade 3

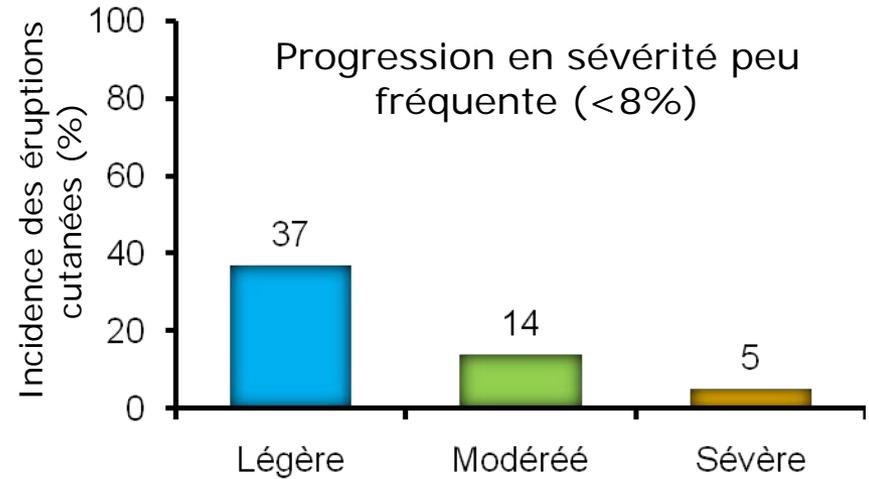
Gestion des effets indésirables cutanés

Caractéristiques des éruptions cutanées sous TVR

Incidence



Gravité



Délai d'apparition

Temps médian apparition
25 jours

Grade 1 ou 2 : 90%
Grade 3 : < 10%
92 cas DRESS et 20 cas SJS / 50 000 patients

Gestion des effets indésirables cutanés

Prise en charge d'une éruption cutanée sous TVR

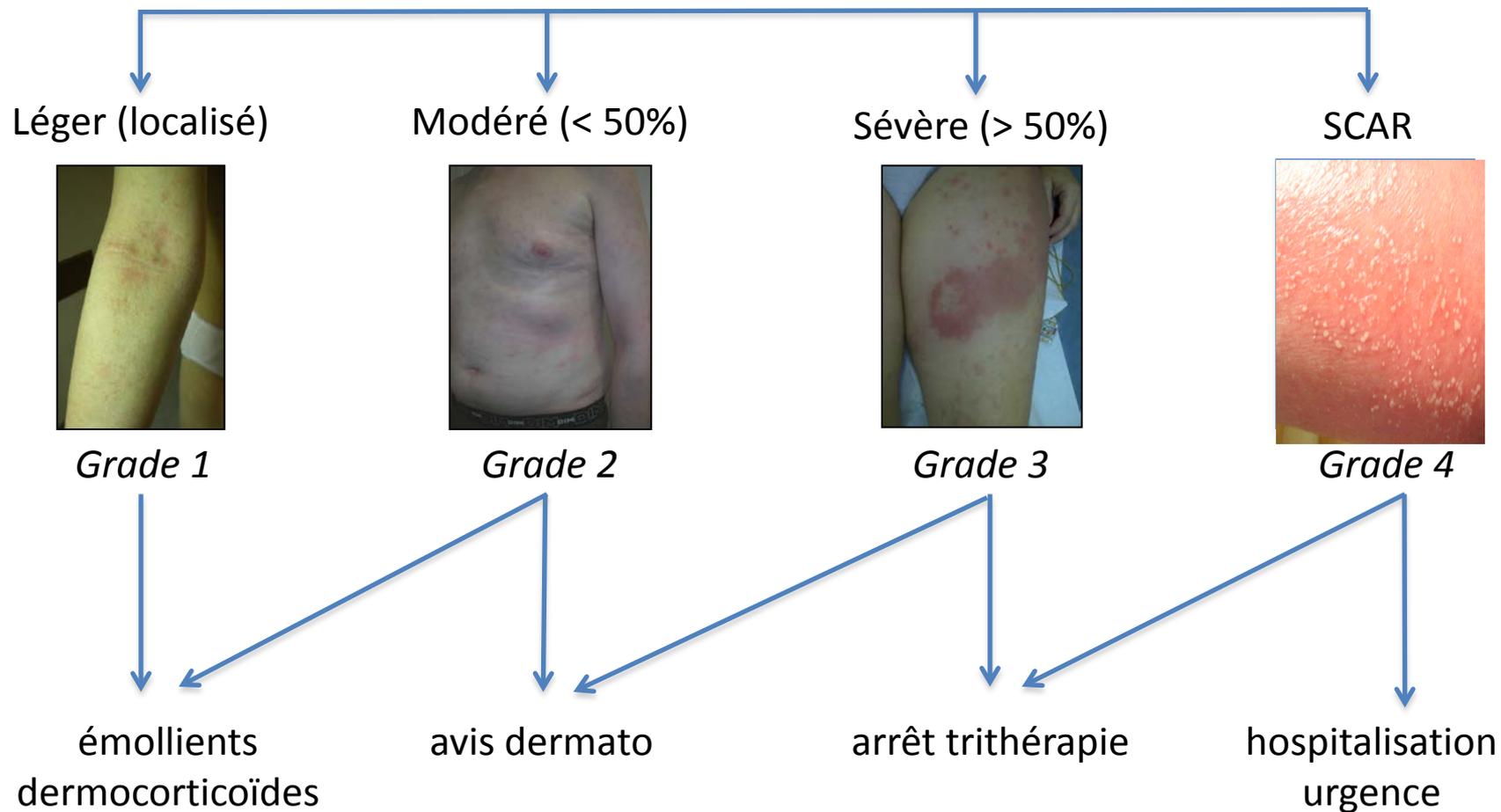
| | Type éruption | Arrêt TT | CAT |
|---------------------------|---|---|-----------------------|
| Grade 1 <i>Légère</i> | localisée distribution limitée | Non | Suivi Emollients |
| | | Dermocorticoïdes | |
| Grade 2 <i>Modérée</i> | diffuse < 50% surface corps | Arrêt TVR si extension Arrêt RBV si pas amélioration à J7 | Suivi Avis dermato |
| Grade 3 <i>Sévère</i> | > 50% ou signes généraux ulcération muqueuse lésions en cocarde décollement épiderme | Arrêt trithérapie | Suivi Avis dermato |
| Grade 4 <i>SCAR</i> | Eruption bulleuse DRESS* SJS/Lyell pustulose exanthématique aigüe généralisée érythème polymorphe | Arrêt trithérapie définitif | Hospitalisation |

* Survenue tardive, > 6 sem

Gestion des effets indésirables cutanés

Proposition

Information du patient sur risque de rash et signes de gravité



Gestion des effets indésirables cutanés

Prurit anal sous TVR (11%)

- Dermocorticoïdes
- Emollients
- Antihistaminiques

Eruptions cutanées sous interféron / ribavirine

IFN

Réactions aux points d'injection
Xérose cutanée 10% → prurigo
dermatite eczématiforme

RBV

Xérose cutanée 30%
→ Dermatite eczématiforme + sévère
Pigmentations (rare)
Eruptions lichénoides (rare)
SJS, Sd Lyell (exceptionnel)

Gestion des interactions médicamenteuses



Antirétroviraux et télaprévir

Evolution des **Cmin** lors des interactions avec le TVR

Métabolisé par CYP3A4/5

| | Antirétroviraux | Télaprévir → Antirétroviraux | Antirétroviraux → Télaprévir |
|-------|-----------------|------------------------------|--|
| IP | APV/r | ↘ 56 % | ↘ 30 % |
| | ATV/r | ↗ 85 % | ↘ 15 % |
| | DRV/r | ↘ 42 % | ↘ 32 % |
| | LPV/r | ↗ 14 % | ↘ 52 % |
| | RTV | - | ↘ 75 % (TVR 250 mg tid) ↘ 32 % (TVR 750 mg tid) |
| NNRTI | EFV | ↘ 10 % ↘ 11 % | ↘ 25 % (TVR 1125 mg tid) ↘ 48 % (TVR 1500 mg tid) |
| | ETR | ↔ | ↘ 25 % |
| | RPV | ↗ 89 % | ↘ 13 % |
| II | RAL | ↗ 78 % (↗ 96 % G-RAL) | ↗ 14% |
| | DTG | ↗ ? | ↔ |
| IE | MVC | ↗ ? | ↔ |



TVR 1125 mg x 3/j



* En l'absence totale d'alternative : dose majorée DRV + dosage IP VHC et du VIH + TVR en 3 prises

Antirétroviraux et bocéprévir

Evolution des **Cmin** lors des interactions avec BOC

Substrat CYP3A4/5
aldo-ceto-reductase
P-glycoprotéines

| | Antirétroviraux | Bocéprévir → Antirétroviraux | Antirétroviraux → Bocéprévir |
|-------|-----------------|------------------------------|------------------------------|
| IP | APV/r | - | - |
| | ATV/r | ↘ 49 % | ↘ 18 % |
| | DRV/r | ↘ 59 % | ↘ 35 % |
| | LPV/r | ↘ 43 % | ↘ 57 % |
| NNRTI | EFV | - | ↘ 44 % |
| | ETR | ↘ 29 % | ↘ 12 % |
| | RPV | ↗ 51 % | ↔ |
| II | RAL | ↔ | ↔ |
| | DTG | ↗ % | ↔ |
| IE | MCV | ↗ % | ↔ |



Surveillance PK

*En l'absence totale d'alternative : dose majorée DRV (2 prises) + dosage IP VHC et du VIH + TVR en 3 prises

**dosage conseillé

Antirétroviraux et IP du VHC

Proposition

| ARV | Bocéprévir | Télaprévir |
|--------|--|---|
| INTI | TDF, FTC, 3TC, ABC : pas adaptation AZT, ddl, d4T : ne pas utiliser | |
| INNTI | ETV : doser à S2 | EFV : ↗ de 50% dose de TVR ETV, RPV : pas adaptation |
| IP | ATV : doser à S2 | |
| II | RAL : pas adaptation | |
| Autres | Maraviroc : pas étude T20 : pas interaction attendue | |

| Antirétroviraux | Trithérapie avec telaprevir | Trithérapie avec boceprevir |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| Inhibiteurs Nucléos(t)idiques de la Transcriptase inverse du VIH | | |
| Zidovudine | a | a |
| Stavudine | b | b |
| Didanosine | b | b |
| Lamivudine | | |
| Emtricitabine | | |
| Abacavir | | |
| Tenofovir | | |
| Inhibiteurs Non Nucléos(t)idiques de la Transcriptase Inverse du VIH | | |
| Nevirapine | ? | ? |
| Efavirenz | c | ? ^d |
| Etravirine | | e |
| Rilpivirine | f | f |
| Inhibiteurs de Protéase VIH boosté | | |
| Atazanavir/r | | g |
| Lopinavir/r | h | h |
| Fosamprenavir/r | h | h |
| Darunavir/r | i | i |
| Inhibiteurs d'Intégrase du VIH | | |
| Raltegravir | | |
| Dolutegravir | | |
| Inhibiteurs d'Entrée du HIV (IE) | | |
| Maraviroc | k | k |
| Inhibiteurs de Fusion | | |
| Enfuvirtide | | |



Association possible

Association possible sous réserves

Association déconseillée ou contre-indiquée

- a Augmentation du risque d'anémie
- b Augmentation du risque d'acidose lactique en association avec la ribavirine
- c Nécessite **d'augmenter la dose de telaprevir à 1125 mg x3/jour**
- d Diminution de la C_{min} du boceprevir de 40%, impact en terme d'efficacité inconnu – éviter ou alors surveillance rapprochée (STP) des C_{min} du boceprevir et de l'efavirenz
- e Diminution de l'exposition à l'etravirine modeste (l'ASC de -23%, C_{min} de -29%); l'effet de l'etravirine sur boceprevir non significatif
- f Renforcer la surveillance de la tolérance car augmentation de la C_{min} de rilpivirine (telaprevir +89%, boceprevir +39%) - pas d'interaction dans l'autre sens
- g Avec surveillance rapprochée (STP) de la C_{min} d'atazanavir, toujours utilisé sous la forme boostée par 100 mg de ritonavir
- h Interactions réciproques avec diminutions importantes des C_{min}
- i En l'absence totale d'alternative, darunavir/r à utiliser à doses majorées en 2 prises/j, avec surveillance rapprochée (STP) des C_{min} de darunavir et de boceprevir ou tlaprevir car diminution C_{min} darunavir (telaprevir: -42%, boceprevir: -59%)
- k Nécessite de **réduire la dose de maraviroc à 150 mg x2/jour** car majeure de manière importante les ASC, C_{max} et C_{min} du maraviroc - pas d'interaction du maraviroc sur boceprevir et telaprevir

Ribavirine et inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

Compétition des voies de phosphorylation

d4T, ddl, AZT : Eviter (cytopathies mitochondriales)

3TC, FTC, TDF, ABC : possible

Médicaments de la substitution et IP du VHC

Buprénorphine : pas adaptation de dose

Méthadone + BOC : pas adaptation dose

+ TVR : suivi PK (diminution exposition possible)

Autres médicaments et IP du VHC

Inducteurs CYP3A

- ↘ concentration plasmatique IP du VHC
- ↘ efficacité

Contre-indiqué

rifampicine, rifabutine
millepertuis

Avec prudence

phénytoïne, carbamazépine,
phénobarbital
dexaméthasone

Inhibiteurs CYP3A

- ↗ concentration plasmatique IP du VHC
- ↗ toxicité

Contre-indiqué

antifongiques
pamplemousse

Possible

macrolides :
azithromycine > clarithromycine

IP du VHC et autres médicaments

Effet inhibiteur des IP du VHC sur autres médicaments

- ↗ concentration plasmatique autre médicament
- ↗ toxicité

Contre-indiqué

anti-arythmiques classe I/III
dérivés ergot de seigle
benzodiazépines I.V.
sidénafil, cisapride

Avec prudence

statines
lidocaïne
digoxine
warfarine
anti-calciques
cyclosporine, tacrolimus

- ↘ concentration plasmatique autre médicament
- ↘ efficacité

éthinyloestradiol
Escitalopram, desipramine, zolpidem

Acompagnement des patients



Observance, éducation thérapeutique et prise en charge globale et coordonnée

Proposition

- Ne pas diminuer la posologie des IP du VHC

Bocéprévir 200 mg : 4 gél x 3 /j

Télaprévir 375 mg : 2 gél x 3 /j ou 3 gél x 2 /j



pendant un repas

- Prise au courant des repas
- Durée totale du traitement de 48 semaines
- Administration du TVR possible en 2 prises / j avec dosage pharmacologique
- Education thérapeutique fortement recommandée
- Prise en charge multidisciplinaire (dans le cadre d'une RCP)
- Discussion du choix des ARV avant le traitement du VHC

Perspectives



Perspectives

Recommandations / Propositions = état de l'art début 2013

Evolutions attendues à court terme :

- arrivée
 - inhibiteurs de protéase de 2^{ème} génération en une prise quotidienne
 - inhibiteurs de la polymérase NS5B nucléos(t)idiques ou non nucléos(t)idiques
 - inhibiteurs du complexe de réplication NS5A
- traitement per os, sans interféron
- raccourcissement de la durée du traitement

Questions en suspens :

- Facteurs pronostiques de réponse antivirale chez les patients co-infectés ?
- Possibilité de réduire la durée du traitement en fonction de ces facteurs ?
- Impact à long terme sur le contrôle de l'infection VIH des interactions avec ARV