

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) sur

L'UTILISATION DES INHIBITEURS DE PROTEASE DU VHC DE PREMIERE GENERATION CHEZ LES PATIENTS CO-INFECTES PAR LE VIH ET LE VHC, DE GENOTYPE 1



Comité d'organisation

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

Correspondance : Dominique Salmon, dominique.salmon@cch.aphp.fr

SOMMAIRE

1. Méthodes

2. Contexte général de la co-infection

2-1 Epidémiologie

2-2 Facteurs associés à la fibrose hépatique et son évolution

2-3 Impact de l'infection àVIH et de l'infection àVHC et de leurs traitements sur l'inflammation chronique

2-4 Evaluation de la fibrose

2-5 Accès aux traitements anti-VHC

3. Qui traiter ?

3-1 - Malades naïfs de traitement

3-1-1 Quels sont les résultats des trithérapies Peg-IFN +ribavirine + inhibiteur de protéase chez les malades naïfs ?

3-1-2 Qui traiter ?

3-1-3 Quels sont les facteurs prédictifs de réponse à la trithérapie ?

3-1-4 Certains malades naïfs peuvent-ils être traités par bithérapie Peg-IFN +ribavirine?

3-1-5 Peut-on raccourcir la durée du traitement avec la trithérapie anti-VHC chez certains malades ?

3-2- Malades en échec de traitement antérieur

3-2-1 Quels sont les résultats des trithérapies (Peg-IFN +ribavine + inhibiteur de protéase chez les malades en échec de traitement antérieur ?

3-2-2 Quels sont les facteurs prédictifs de réponse à la trithérapie ?

3-2-3 Quelles considérations pour décider d'une trithérapie (Peg-IFN + ribavirine + inhibiteur de protéase du VHCen échec de traitement antérieur ?

3-2-4 Comment gérer l'attente et préparer les patients aux essais thérapeutiques à venir ?

4. Surveillance virologique du traitement par trithérapie

4-1 Surveillance immuno-virologique VIH

4-2 Surveillance de la réponse virologique VHC

4-3 Quels sont les critères d'arrêt du traitement ?

4-4 Comment évaluer la résistance aux inhibiteurs de protéase du VHC?

5. Gestion des effets indésirables

5-1 Gestion de l'anémie

5-2 Gestion des effets indésirables cutanés

6. Gestion des interactions médicamenteuses

6-1 Médicaments antirétroviraux et inhibiteurs de protéase du VHC

6-2 Ribavirine et inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

6-3 Médicaments de la substitution et inhibiteurs de protéase du VHC

6-4 Autres médicaments hors antirétroviraux et inhibiteurs de protéase du VHC

7. Accompagnement des patients

7-1 Observance

7-2 Education thérapeutique

7-3 Prise en chargeglobale et coordonnée

8. Perspectives

9. Références

10. Annexes

10-1 Programme de la Journée Scientifique du 29 novembre 2012

10-2 Comité d'Organisation et de Rédaction et Comité de Relecture

10-3 Membres des conseils d'administration des sociétés organisatrices

10-4 Conflits d'intérêts

1- METHODES

Sous l'égide de quatre sociétés savantes françaises concernées par la prise en charge de la co-infection VIH-VHC, la SPILF, l'AFEF, la SFLS et la SNFMI, un comité scientifique a été mis en place afin d'organiser une journée sur la prise en charge thérapeutique des patients co-infectés par le VIH et le VHC de génotype 1.

L'objectif final était de rédiger une prise de position sur l'utilisation des inhibiteurs de protéase du VHC de première génération chez les patients de génotype 1, en excluant donc de cette réflexion les patients ayant une infection à VHC à d'autres génotypes, pour lesquels les recommandations antérieures restent toujours d'actualité.

Pour élaborer cette prise de position, le comité scientifique a pris pour base de travail celle de l'AFEF, concernant l'utilisation des trithérapies chez les patients mono-infectés par le VHC, rédigée en mai 2011 et actualisée en 2012¹. Il s'est fondé sur deux types de données :

- d'une part les quelques résultats des études disponibles sous forme de résumé chez les patients co-infectés VIH-VHC
- et, en l'absence d'informations suffisantes dans la co-infection, sur l'analyse des recommandations élaborées par l'AFEF dans la mono-infection VHC en évaluant au cas par cas la nécessité ou non d'adapter ces recommandations aux patients co-infectés par le VIH et le VHC.

Cette journée scientifiques'est déroulée le 29 novembre 2012 (programme en annexe 1).Après une présentation des données récentes concernant l'épidémiologie et l'histoire naturelle de la co-infection VIH-VHC, quatre tables rondes ont été organisées autour des situations suivantes :

- Traitement des patients naïfs de traitement
- Traitement des patients en échec de traitement antérieur
- Surveillance virologique du traitement par trithérapie
- Gestion des effets secondaires, des interactions médicamenteuses et le suivi de l'observance

Ces tables rondes ont fait l'objet de débats contradictoires au cours desquels les experts ont présenté leur position et fait des propositions qui ont été débattues avec l'assemblée.

A l'issue de cette journée, le comité scientifique a élaboré des propositions définitives. Le texte final a été soumis à des experts extérieurs au comité scientifique pour analyse critique et mis en ligne sur le site des sociétés savantes en mars 2013.

Les membres du comité scientifique, les experts et les modérateurs ont contribué à ce processus sans aucun soutien de l'industrie pharmaceutique. La liste des membres du comité scientifique, des experts et des modérateurs des journées et des experts relecteurs est indiquée en annexe 2 et leurs liens d'intérêt en annexe 4.

2- CONTEXTE GENERAL DE LA CO-INFECTION VIH-VHC

Chez les personnes infectées par le VIH, l'hépatite chronique C présente des caractéristiques épidémiologiques, virologiques, cliniques, évolutives et thérapeutiques particulières. Ces caractéristiques et leurs conséquences ont évolué avec le développement des traitements antirétroviraux. La mise à disposition depuis 2011 des premiers inhibiteurs de protéase du VHC de génotype 1 chez les patients co-infectés VIH/VHC constitue un nouveau progrès dans le traitement du VHC. Cela invite à reconsidérer chez eux les modalités et les indications thérapeutiques, avec la perspective d'un plus fort taux de guérison de l'hépatite C.

2-1 Epidémiologie

La séroprévalence de l'infection par le VHC chez les patients infectés par le VIH en France a diminué durant les 20 dernières années et se situe actuellement entre 16,5 et 19% (données base FHDH 2010, enquête VESPA 2011, cohorte Hepavih 2011). Dans le même intervalle de temps, les caractéristiques des patients co-infectés VIH-VHC ont évolué. Les usagers de drogues représentent 54 à 63% des personnes co-infectées VIH-VHC (contre plus de 75% avant 2006), et les homosexuels masculins 13 à 23% (contre moins de 7% avant 2006). Cette évolution est liée d'une part au décès de patients usagers de drogues infectés de longue date et d'autre part, à la survenue de « nouvelles » hépatites C transmises par voie sexuelle chez des homosexuels masculins depuis le début des années 2000 (entre 0,36 et 0,5 cas/100 personnes-années)², comme observé dans d'autres pays³.

Cette modification épidémiologique pourrait conduire à deux réalités différentes en termes d'histoire naturelle de l'hépatite chronique C: (i) des patients infectés par le VIH et le VHC de longue date, souvent exposés depuis longtemps aux antirétroviraux, et (ii) des patients plus récemment infectés par le VHC et peu ou pas exposés aux antirétroviraux.

Cette évolution se retrouve également dans les génotypes VHC impliqués dans les hépatites chroniques C chez les personnes infectées par le VIH. Si les génotypes 1 restent prédominants et stables (58%), les génotypes 4 (majoritaires en France dans les cas de transmission par voie sexuelle chez les homosexuels masculins) sont de plus en plus fréquents (de 11% en 2000⁴ à près de 20% dans l'étude Prospecth 2009⁵ et dans la cohorte Hepavih en 2012). Inversement, les génotypes 3 (20%) sont en diminution, en partie du fait d'un meilleur accès au traitement et d'un meilleur taux de réponse virologique soutenue (RVS) à la bithérapie par Peg-interféron/ ribavirine chez les patients de génotype 3 co-infectés VIH-VHC.

Les personnes co-infectées VIH-VHC actuellement suivies en France ont une évolution immuno-virologique VIH voisine de celles des personnes mono-infectées VIH. La plupart d'entre elles (91-95%) sont sous traitement antirétroviral, avec une charge virale VIH indétectable pour 82-85% et un taux de CD4 >350/μl pour 73-79% (Prospecth 2009, cohorte DMI2 2010, Hepavih 2011).

2-2 Facteurs associés à la fibrose hépatique et son évolution

Les personnes co-infectées VIH-VHC ont souvent une fibrose hépatique sévère (43% ont un stade de fibrose F3-F4 dans la cohorte HepaVIH). Cela est la conséquence d'une progression initialement plus rapide de la fibrose hépatique chez les personnes infectées par le VIH^{6,7}, non linéaire dans le temps⁸, avec un risque de cirrhose 2 à 5 fois plus important et dans un délai d'apparition plus court.

Cette gravité particulière de la fibrose hépatique (par rapport à la mono-infection VHC) était, au début de l'épidémie, essentiellement liée à l'infection par le VIH et à l'immunodépression associée à cette infection. La situation immuno-virologique des patients co-infectés sous cART, plus favorable actuellement que celle observée avant l'ère des cART, ne les met cependant pas à l'abri d'une aggravation de la fibrose hépatique pour plusieurs raisons :

- La première est l'efficacité insuffisante des cART disponibles actuellement, comme en témoignent de récentes études montrant la persistance d'une activation immunitaire et

d'une inflammation chronique chez les patients infectés par le VIH alors que la charge virale VIH plasmatique est durablement contrôlée⁹⁻¹¹. Or, activation immunitaire et inflammation chronique majorent le risque d'aggravation de la fibrose et l'évolution vers la cirrhose.

- D'autres facteurs interviennent également: (i) les comorbidités (co-infections VIH-VHC-VHB, insulino-résistance)¹² fréquemment observées dans cette population; (ii) la consommation d'alcool, considérée comme excessive chez 35% des patients de l'étude Prospecth⁵; (iii) l'hépatotoxicité de certaines molécules antirétrovirales via différents mécanismes (toxicité dose-dépendante, idiosyncrasique, mitochondriale; réactions d'hypersensibilité; stéatohépatite; hyperplasie nodulaire régénérative) même si elle paraît moins importante avec les molécules les plus récentes; (iv) possible mais rare impact des syndromes de restauration immunitaire.

Les conséquences de cette gravité en termes de morbidité et de mortalité sont importantes. En effet, si la mortalité d'origine hépatique est la troisième cause de décès¹³⁻¹⁵ dans la population VIH globale, l'infection par le VHC est bien la première cause de décès des patients co-infectés VIH-VHC inclus dans la cohorte HepaVIH (43% de l'ensemble des causes), devant les décès par cancers non liés au foie (12%) et les événements classant SIDA (12%)¹⁶, comme dans les enquêtes Mortalité 2005 et Mortalité 2010^{13,17}. La proportion des hépatocarcinomes a progressivement augmenté en quinze ans et représente aujourd'hui 30 à 40% des décès liés au foie. Ces tumeurs surviennent chez des patients jeunes, bien contrôlés sur un plan immuno-virologique et sont souvent diagnostiquées à un stade plus avancé que dans la mono-infection VHC^{16,18-21}. Le risque de survenue d'un événement hépatique reste cependant corrélé au stade de fibrose initial, avec une incidence de 3 à 10/1000 patients par années pour les patients F0-F1 contre plus de 40/1000 patients par années pour les patients cirrhotiques²². Une élastométrie > 10 kPa est ainsi associée à un sur-risque d'évènement hépatique ou de décès d'origine hépatique dans la cohorte Hepavih²³. Chez les patients cirrhotiques, une valeur d'élastométrie $\geq 28,75$ ²⁴ ou ≥ 40 kPa²⁵ et un score de MELD ≥ 11 ²⁴ sont corrélés à un moins bon devenir clinique (première décompensation hépatique ou décès lié au foie). Ce sont essentiellement les patients cirrhotiques qui décèdent de cause hépatique dans la cohorte Hepavih (plus de 50% des causes de décès), tandis que les causes de décès des patients non cirrhotiques se rapprochent de celles de la population VIH globale (60 % décèdent d'autre cause que le foie ou l'infection à VIH)¹². La morbi-mortalité d'origine non hépatique chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC est plus difficile à appréhender mais un travail récent suggère que la guérison du VHC chez les co-infectés VIH/VHC réduit la mortalité extra-hépatique²⁶.

2-3 Impact de l'infection à VIH et de l'infection à VHC et de leurs traitements sur l'inflammation chronique

Chez les personnes infectées par le VIH, le VIH lui-même, comme d'autres virus responsables d'infections virales chroniques (cytomégalovirus et dans une moindre mesure VHC), sont impliqués dans le maintien d'une activation immunitaire^{9,27,28}. Le virus de l'hépatite C induirait une activation immunitaire ainsi qu'une activation des marqueurs des cellules endothéliales. Ces deux phénomènes seraient plus marqués chez les patients co-infectés VIH-VHC comparativement aux patients mono-infectés VIH et mono-infectés VHC, et régresseraient lors du traitement de l'hépatite C avec l'obtention d'une RVS^{29,30}. Inflammation chronique, immunodépression prolongée et immunosénescence prématurée des patients VIH^{31,32} participent à la survenue d'affections malignes³³ et l'on mesure à l'heure actuelle les conséquences cliniques délétères de ces désordres dans la population infectée par le VIH, notamment sur un plan vasculaire et tumoral.

Les multithérapies antirétrovirales ont un impact globalement positif sur la fibrose hépatique par la restauration immunitaire et le contrôle de la réplication virale VIH qu'ils induisent d'une part et par une moindre hépatotoxicité des antirétroviraux récents d'autre part. Ces deux facteurs réduiraient sensiblement l'inflammation hépatique³⁴, permettant ainsi un ralentissement la progression de la fibrose³⁵ et de la mortalité liée au foie³⁶.

Malgré cet impact positif des multithérapies antirétrovirales, le niveau d'inflammation ne rejoint pas celui de patients mono-infectés par le VHC³⁷ et les patients co-infectés VIH-VHC restent à risque plus élevé d'évolution vers la cirrhose que les patients mono-infectés par le VHC. Ce risque relatif d'évolution vers la cirrhose a été réduit au cours du temps, passant de 2,49 (IC95 = 1,81-3,42) avant les multithérapies antirétrovirales à 1,72 (1,06-1,80) depuis les multithérapies antirétrovirales. Il reste

cependant plus élevé chez les patients co-infectés VIH-VHC que chez les patients mono-infectés par le VHC.

2-4 Evaluation de la fibrose

L'ensemble de ces données renforce la nécessité d'évaluer le degré de fibrose hépatique chez les personnes co-infectées VIH-VHC et de discuter des options thérapeutiques spécifiques anti-VHC chez ces patients. La fibrose hépatique est de plus en plus évaluée en pratique courante chez les personnes co-infectées VIH-VHC, du fait de l'utilisation croissante de méthodes d'évaluation non invasives (élastométrie impulsionnelle, scores biologiques), la ponction biopsie hépatique étant aujourd'hui plus rarement réalisée⁵. Ces méthodes non invasives sont performantes dans cette population pour le diagnostic des cirrhoses et des fibroses sévères ($F \geq 3$)³⁸. Leurs performances sont en revanche moins bonnes pour les fibroses modérées F2³⁹ (comme déjà observé chez les patients mono-infectés VHC)³⁸ et lorsqu'une stéatose importante est associée⁴⁰. Ces limites sont donc toujours à intégrer dans la réflexion sur le risque évolutif et la décision de traitement à l'échelon individuel.

2-5 Accès aux traitements anti-VHC

Du fait des traitements anti-VHC effectués chez les personnes co-infectées VIH-VHC au cours de ces dernières années, le pourcentage de patients virémiques VHC a légèrement diminué entre 2004 et 2009-2012, de 77% (enquête InVS 2004) à 63-73% (Prospecth 2009⁵, cohorte DMI2 2010, Vespa 2011, Hepavih 2011-2012). Les données les plus récentes sur le profil virologique et thérapeutique des personnes co-infectées VIH-VHC en France sont celles de l'étude Prospecth 2009⁵. Parmi les patients inclus, 37% n'avaient jamais été traités, 21% étaient en cours de traitement et 42% avaient déjà suivi un traitement. Parmi ces derniers, 49% avaient éradiqué le VHC, 24% étaient non répondeurs et 27% étaient rechuteurs ou échappeurs. Une réévaluation de ces profils virologiques et thérapeutiques est en cours.

Plusieurs études ont montré que traiter l'hépatite chronique C apporte un bénéfice clinique aux personnes co-infectées par le VIH: amélioration de la survie sans événement hépatique dans la cohorte RIBAVIC⁴¹, réductions significatives de la mortalité globale, de la morbidité et de mortalité d'origine hépatique et de la mortalité d'origine non hépatique^{26,42-44} et amélioration de la qualité de vie⁴⁵.

En conclusion,

Les personnes co-infectées VIH-VHC ont potentiellement deux profils différents :

1. L'un présentant :

- une co-infection souvent ancienne,
- intégrant souvent une longue phase de réplication VIH non contrôlée avec immunodépression associée,
- et/ou une exposition prolongée à des antirétroviraux potentiellement hépatotoxiques, dans un contexte de fréquentes comorbidités associées,
- une immuno-activation et une inflammation persistantes,
- avec pour conséquence une proportion élevée de patients ayant une fibrose sévère ou cirrhotiques

2. L'autre, de plus en plus fréquent aujourd'hui, correspondant aux co-infections VIH-VHC plus récentes, avec une prise en charge de l'infection par le VIH plus rapide et précoce avec des traitements antirétroviraux eux-mêmes plus efficaces et moins hépatotoxiques. Il est possible que l'histoire naturelle de l'hépatite C de ces patients récemment infectés diffère de celle des patients infectés de longue date.

Des traitements antirétroviraux continus sont quasiment toujours nécessaires chez ces patients. Leur impact et les interactions potentiellement préoccupantes avec notamment les inhibiteurs de protéase du VHC, sont des paramètres à intégrer dans la réflexion thérapeutique anti-VHC.

L'ensemble de ces spécificités justifie de réévaluer les recommandations de l'AFEF émises sur les trithérapies anti-VHC chez les personnes mono-infectées VHC, pour les adapter, ou non, à la situation des personnes co-infectées par le VIH, tout en tenant compte du développement et de l'arrivée attendue de nouvelles molécules anti-VHC dans les prochaines années.

3- QUI TRAITER ?

Pour élaborer ces recommandations, le comité scientifique s'est fondé d'une part, sur les quelques résultats des études disponibles chez les patients co-infectés VIH-VHC et, d'autre part, en l'absence d'informations suffisantes dans la co-infection, sur l'analyse des recommandations élaborées dans la mono-infection VHC en évaluant au cas par cas la nécessité ou non d'adapter les recommandations de l'AFEF aux patients co-infectés par le VIH et le VHC.

3-1 - Malades naïfs de traitement

3-1-1 Quels sont les résultats des trithérapies Peg-IFN + ribavirine + inhibiteur de protéase du VHC chez les malades naïfs ?

Les premiers résultats d'efficacité et de tolérance des inhibiteurs de protéase de 1ère génération chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC reposent sur deux essais de phase III, menés chez des patients de génotype 1, naïfs de traitement contre le VHC.

Le premier essai a évalué une trithérapie comprenant du télaprévir, du Peg-IFNalpha-2a 180 µg par semaine et de la ribavirine (en dose fixe quotidienne de 800 mg ou adaptée au poids)⁴⁶.

L'étude se décomposait en 2 groupes:

- un 1^{er} groupe de 13 patients ayant un taux de CD4 \geq 500 / μ l et naïfs de tout traitement antirétroviral,
- un 2^{ème} groupe de 47 patients sous traitement antirétroviral ayant un ARN du VIH < 50 copies/ml. Sur la base d'études d'interactions médicamenteuses, deux combinaisons ont été sélectionnées (éfavirenz, ténofovir/emtricitabine d'une part et atazanavir boosté par du ritonavir, ténofovir/emtricitabine ou lamivudine d'autre part).

71% étaient infectés par un génotype 1a et 5% avaient une fibrose F4.

La posologie de télaprévir était de 750mg trois fois par jour (soit 2 comprimés à 375 mg à chaque prise) avec l'atazanavir et majorée à 1125 mg trois fois par jour avec l'éfavirenz pour compenser l'effet de l'interaction médicamenteuse.

Les patients recevaient une trithérapie avec le télaprévir durant 12 semaines, puis une bithérapie Peg-IFN et ribavirine pendant les 36 autres semaines. Le traitement par télaprévir était interrompu en cas d'ARN du VHC > 1000 UI/ml à la 4^e ou 8^e semaine. Tous les traitements étaient interrompus en cas d'ARN du VHC > 1000 UI/ml, ou de baisse < 2 log₁₀ à la 12^e semaine, ou si la charge virale VHC était détectable à la semaine 24 ou 36.

Globalement 71% des patients sous trithérapie à base de télaprévir ont eu une réponse virologique soutenue (SVR24) vs. 41% chez les patients sous Peg-IFN et ribavirine uniquement.

Dans le groupe ne prenant pas d'antirétroviral VIH, le taux de SVR24 était de 71% sous télaprévir vs. 33% sous bithérapie. Dans le groupe traités par cART, il était, parmi les patients sous télaprévir, de 69% sous éfavirenz et de 73% de sous atazanavir boosté, comparé à 38% et 50% pour les deux combinaisons antirétrovirales avec la bithérapie Peg-IFN /ribavirine.

Les taux de SVR24 étaient similaires aux taux de SVR12, confirmant que l'intérêt de la SVR12 comme marqueur de guérison. A noter que deux patients ont été perdus de vue avant la visite SVR24, seule la donnée RVS12 étant donc disponible (un patient dans le bras T/PR atazanavir et un patient dans le bras PR éfavirenz).

Les effets secondaires les plus fréquents ($\geq 15\%$ plus élevée parmi les patients recevant du télaprévir que sous placebo) durant les 12 semaines de trithérapie étaient: prurit (34% vs. 5%), céphalées (34% vs. 23%), nausées (32% vs. 18%), éruption cutanée (29% vs. 18%), vertiges (21% vs. 9%). Peu de patients recevant du télaprévir ont eu une anémie sévère (3% vs. 5%), mais ils se sont vus plus souvent prescrire une transfusion sanguine (11% vs. 5%) ou de l'érythropoïétine (8% vs. 5%).

Aucun des participants n'a interrompu son traitement antirétroviral et aucun échappement VIH n'a été observé. La concentration sérique en télaprévir était similaire pour les personnes sous traitement antirétroviral et les personnes non-traitées pour le VIH.

Le second essai randomisé de phase IIb comparait une trithérapie associant bocéprévir (800 mg 3 fois/jour) Peg-IFN alpha-2b (1,5 u/kg/semaine) et ribavirine (600-1400 mg/j selon le poids). Il s'agissait d'un essai multicentrique en double aveugle randomisé (2:1) : un bras bocéprévir (n=64) et un bras placebo (n=34)⁴⁷.

Les patients inclus dans l'étude (n=98) recevaient tous un traitement antirétroviral optimisé avec un taux de CD4 $> 200/\text{mm}^3$ et un ARN-VIH < 50 copies/ml. Cet essai autorisait, basé sur la prévision d'absence d'interaction significative, les inhibiteurs de la protéase du VIH boostés par le ritonavir et excluait l'efavirenz ou autres inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (AZT, ddI, d4T, étravirine, névirapine)

Tous les patients recevaient une phase initiale de bithérapie Peg-IFN /Ribavirine de 4 semaines poursuivie d'une trithérapie Peg-IFN /Ribavirine/Bocéprévir ou placebo pendant 44 semaines. Le traitement était interrompu si la baisse de l'ARN -VHC était $< 2 \log_{10}$ à S12 ou si l'ARN-VHC était toujours détectable à S24. A l'inclusion dans l'étude, 65% des patients étaient infectés par un génotype 1a et 5% avaient une fibrose F4.

Le taux de RVS12, défini comme le pourcentage de patients ayant un ARN-VHC indétectable 12 semaines après l'arrêt des traitements, était de 61% (37/61) dans le bras bocéprévir et de 27% dans le bras placebo (9/34). Les réponses en fin de traitement étaient de 66% (42/64) et de 29% (10/34). Trois patients dans le bras bocéprévir étaient indétectables 4 semaines après l'arrêt des traitements mais n'avaient pas atteint la RVS12 au moment de l'analyse. Au global, l'augmentation de 34% du taux de RVS entre le bras expérimental et le bras contrôle est comparable à celle constatée chez les patients mono-infectés par le VHC.

La fréquence des effets indésirables était plus élevée parmi les patients recevant bocéprévir comparé au placebo : fièvre (36% vs. 21%), perte d'appétit (34% vs. 18%), vomissements (28% vs. 15%), dysgueusie (28% vs. 15%), neutropénie (19% vs. 6%) et anémie (41% vs. 26%) respectivement. Cependant, les taux d'anémie sévère (grade 3-4) étaient similaires dans les deux groupes (5% vs. 3%). Au total, 20% des patients du bras expérimental et 9% de ceux du bras contrôle ont interrompu l'étude en raison de la survenue d'un événement indésirable.

Des échappements virologiques VIH étaient observés chez 3 des 64 patients sous trithérapies bocéprévir et chez 4 des 34 patients du bras placebo.

Au total, une trithérapie par Peg-IFN, ribavirine et télaprévir ou bocéprévir permet d'obtenir chez des patients infectés par le VIH-1, naïfs de traitement anti-VHC et infectés par un VHC de génotype 1, des taux de RVS de 71% avec le télaprévir (SVR24) et de 60,7% avec le bocéprévir (RVS S12)⁴⁷.

Ces deux essais confirment :

- un bénéfice de 30 à 35% en terme de RVS par rapport à la bithérapie standard, comme observé chez les patients mono-infectés VHC,
- une absence de différence en terme de RVS selon les molécules antirétrovirales autorisées dans le cadre de ces deux essais.

Dans ces études, les posologies de Peg-IFN et ribavirine étaient celles validées en bithérapie chez les patients de génotype 1.

L'étude OPTIMIZE a comparé chez les patients mono-infectés par le VHC, naïfs une administration de télaprévir en 2 fois ou en 3 fois par jour et montré une équivalence des deux modalités d'administration en terme de réponse virologique et de tolérance. Ces excellents résultats invitent à utiliser une d'administration biquotidienne de 1 125 mg de télaprévir toutes les 12h lors d'un repas, plus simple et plus en rapport avec l'utilisation actuelle des antirétroviraux en une ou deux prises.

Propositions

Les recommandations initiales de prescription de la trithérapie sont donc d'associer :

- *l'interféron pégylé aux posologies usuelles (Peg-IFNalpha-2a à la dose de 180 µg/semaine ou Peg-IFN alpha-2b à la dose 1,5 µg/kg/semaine)*
- *la ribavirine à la posologie initiale de 1000 à 1200 mg par jour (selon que le poids est inférieur ou supérieur à ou > 75 kg)*
- *et un inhibiteur de protéase anti-VHC*

soit le télaprévir à la posologie de 2 comprimés à 375 mg, trois fois par jour ou de 3 comprimés à 375 mg, deux fois par jour, pendant les 12 premières semaines, suivies de 36 semaines de bithérapie Peg- IFN et ribavirine.

soit le bocéprévir à la posologie de 4 gélules à 200 mg, trois fois par jour en le débutant après quatre semaines de bithérapie et en le poursuivant 44 semaines en association avec la bithérapie Peg-IFN et ribavirine.

3-1-2 Qui traiter ?

Les indications de la bithérapie standard (Peg-IFN + ribavirine) dans le traitement de l'hépatite C, d'après les recommandations les plus récentes, sont l'existence d'une fibrose significative (F \geq 2) et/ou de manifestations extra-hépatiques et/ou de facteurs de bon pronostic de réponse virologique (génotype 2-3, génotype 1 avec charge virale < 800 000 UI/ml)⁴⁸.

Avec la trithérapie anti-VHC, les bénéfices et les risques sont modifiés chez les patients ayant une fibroseminime en raison (i) d'un côté, une amélioration de l'efficacité thérapeutique, et (ii) de l'autre, la possibilité de nouveaux effets indésirables, du risque de survenue de variants viraux résistants en cas de non réponse et du surcoût lié aux inhibiteurs de protéase. L'éventuelle indication de la trithérapie anti-VHC chez les patients ayant une fibrose minime doit prendre en compte à la fois les facteurs de risque de progression de la fibrose⁴⁹ et les facteurs prédictifs de bonne réponse à la bithérapie pégylée⁵⁰.

Comme pour la bithérapie, la trithérapie anti-VHC est jusqu'à présent contre-indiquée en cas de cirrhose décompensée. Chez les patients symptomatiques avec cryoglobulinémie, il a été montré que l'éradication du VHC diminuait la sévérité des symptômes⁵¹. Il est donc logique de proposer une trithérapie dans ces populations, malgré l'absence d'études spécifiques.

Propositions

La disponibilité de la trithérapie anti-VHC ne modifie pas fondamentalement les indications proposées du traitement de l'hépatite C, mais ses modalités.

- *Un traitement anti-VHC doit être discuté chez tous les malades naïfs ayant une hépatite chronique C (sauf cirrhose décompensée).*
- *Chez les patients co-infectés par le VIH, la trithérapie doit être envisagée dans des centres expérimentés.*
- *Le traitement doit être rapidement débuté chez les malades ayant une fibrose sévère (F3-F4) et est indiqué chez les malades ayant une fibrose modérée (F2).*
- *Chez les malades ayant une fibrose non sévère (F0-F1), l'indication du traitement est envisagée au cas par cas, en prenant en compte le caractère potentiellement délétère de l'inflammation*

chronique, les facteurs connus de progression de la maladie hépatique (âge >50 ans, sexe masculin, syndrome métabolique, activité nécrotico-inflammatoire), l'existence de manifestations extra-hépatiques, les facteurs connus de progression, l'impact du traitement antiviral sur la réduction du risque de transmission du VHC, ainsi que la motivation des patients.

- *Les malades non traités doivent être surveillés au moins annuellement selon les recommandations de la HAS.*

3-1-3 Quels sont les facteurs prédictifs de réponse à la trithérapie ?

Les facteurs pré-thérapeutiques prédictifs de RVS ont été analysés dans les études de phase III chez les patients mono-infectés mais ne sont pas encore disponibles pour les patients co-infectés par le VIH et le VHC.

Dans le cadre de l'étude ADVANCE, réalisée avec le télaprévir, en analyse univariée, l'âge < 40 ans, le sexe féminin, l'absence de fibrose sévère, un index de masse corporelle < 25 kg/m² et une infection par le génotype 1b *versus* 1a étaient associés à la RVS⁵². Le taux de RVS était plus bas pour les scores de fibrose F3-F4 que pour les scores F0-F2 (62% vs. 78% dans le bras télaprévir (TRV12-PR)). Le polymorphisme de l'IL28B a pu être déterminé chez 44% de ces patients, et le pourcentage de RVS était respectivement de 90% chez les patients CC, 71% chez les CT et 73% chez les TT. Le gain thérapeutique entre bithérapie Peg-IFN+ribavirine et la trithérapie était ainsi plus élevé chez les CT et les TT que chez les CC (différence de RVS: 50% vs. 26%). Les résultats de l'analyse multivariée n'ont pas été présentés à ce jour.

Dans l'essai réalisé avec le bocéprévir (SPRINT-2)⁵³, les facteurs prédictifs de RVS en analyse multivariée étaient l'origine ethnique, la charge virale VHC, l'absence de cirrhose et la consommation de statines. Une RVS était plus souvent observée en l'absence de fibrose F3-F4 (67% vs. 52% dans le bras bocéprévir (BOC-PR48)). Après son inclusion dans un modèle d'analyse multivariée, l'IL28B ressortait également comme facteur prédictif indépendant de réponse⁵⁴. Le pourcentage de RVS était ainsi de 80% en cas de génotype CC, de 71% pour les CT et de 59% pour les TT. Le gain thérapeutique entre bithérapie Peg-IFN+ribavirine et la trithérapie n'était constaté que chez les patients CT (41%) et TT (32%), et pas chez les CC (RVS: 78% vs. 80%).

Ces analyses montrent que si les facteurs de réponse à une bithérapie PegIFN-ribavirine et à une trithérapie sont comparables, leur impact est moins important sous trithérapie. Même en présence de facteurs prédictifs de mauvaise réponse (génotype de l'IL28B non-CC, fibrose F3-F4), les chances de guérison sous trithérapie restent élevées et supérieures à 50%, avec un bénéfice important pour les patients par rapport à la bithérapie. En cas de facteurs de bonne réponse (IL28B CC et fibrose < F3), les chances de guérison sont > 80%. Mais le bénéfice apporté par la trithérapie paraît plus faible (télaprévir) ou absent (bocéprévir).

Ces facteurs nécessitent d'être mieux étudiés chez les malades co-infectés VIH/VHC et des études complémentaires sont nécessaires.

3-1-4 Peut-on raccourcir la durée du traitement avec la trithérapie anti-VHC chez certains malades ?

En l'état actuel des connaissances, aucune étude n'a évalué les effets du raccourcissement de la durée de traitement par trithérapie chez les patients co-infectés VIH-VHC. De plus, la cinétique de décroissance de la charge VHC est retardée chez le patient co-infecté⁵⁵. Dans l'essai bocéprévir mené chez les patients co-infectés naïfs de traitement⁴⁷, la proportion de patients avec une charge virale VHC indétectable à quatre semaines de trithérapie semble moins importante que celle observée dans les essais chez les patients mono-infectés VHC (42.2% vs. 61-64%) dans les essais SPRINT 1 et SPRINT 2⁵⁶. Elle ne devient semblable qu'après 8 semaines de trithérapie.

Des essais sont en cours afin de déterminer si une stratégie de traitement raccourci peut être proposée aux patients co-infectés par le VIH et le VHC qui ont une RVR après un mois de trithérapie avec le télaprévir.

Proposition

- *Quel que soit le degré de fibrose initiale et la rapidité de la réponse virologique en cours de traitement, la durée de traitement reste de 48 semaines jusqu'à preuve du contraire soit :*
 - *pour la trithérapie avec télaprévir, d'une trithérapie pendant les de 12 premières semaines. suivies de 36 semaines de bithérapie Peg-IFN et ribavirine.*
 - *pour la trithérapie avec bocéprévir en débutant le bocéprévir après quatre semaines de bithérapie et en le poursuivant 44 semaines en association avec la bithérapie Peg-IFN et ribavirine.*

3-1-5 Certains malades naïfs peuvent-ils être traités par bithérapie Peg-IFN + ribavirine?

Chez les patients mono-infectés par le VHC, l'AFEF a considéré que la détermination du génotype de l'IL28B (actuellement hors nomenclature et non remboursé en France) était utile à la décision du traitement et à appliquer chez les malades naïfs de génotype 1 ayant une fibrose non sévère (F0-F2)¹.

Chez les malades mono-infectés par le VHC, naïfs de génotype 1 ayant des facteurs prédictifs de bonne réponse au traitement (génotype CC de l'IL28B et fibrose < F3), les chances de guérison sont de l'ordre de 80% avec la bithérapie, le gain étant absent ou modeste en trithérapie. Une bithérapie a donc été considérée comme envisageable en première intention, celle-ci étant poursuivie en cas d'obtention d'une RVR.

Ces recommandations se heurtent, chez les patients co-infectés VIH/VHC, à une durée fixe de traitement de 48 semaines, alors que dans les mêmes conditions la durée d'une trithérapie ne serait que de 24 semaines chez le patient mono-infecté par le VHC. Une étude récente présentée à l'AASLD 2012 suggère que chez les patients mono-infectés VHC avec une charge virale initiale < 600 000 UI/mL et présentant une RVR après quatre semaines de bithérapie, une bithérapie de 24 semaines est aussi efficace qu'une trithérapie avec du bocéprévir, quel que soit le génotype de l'IL28B⁵⁷. Mais ceci n'a pas été démontré chez le patient co-infecté, rendant nécessaire, pour l'instant, une durée totale de traitement de 48 semaines. Si ces arguments confortent la possibilité d'une bithérapie chez des patients co-infectés très sélectionnés en intégrant la charge virale VHC initiale et si par ailleurs, la bithérapie est la seule option pour les pays n'ayant pas accès aux trithérapies pour des raisons économiques, les résultats des études invitent à préférer la tri- à la bi-thérapie chez les patients co-infectés VIH-VHC.

Proposition

- *Le traitement de choix doit être la trithérapie pour optimiser les chances de succès.*
- *La place de la bithérapie en première intention est très restreinte mais peut être envisagée en cas de non possibilité d'adaptation de traitement antirétroviral chez les malades naïfs, de génotype 1 ayant des facteurs prédictifs de bonne réponse au traitement (fibrose ≤ F2, génotype CC de l'IL28B et charge virale VHC initiale <600 000 UI/mL), et; Si une RVR est obtenue, la bithérapie sera poursuivie pour une durée totale de 48 semaines. En l'absence de RVR, une trithérapie doit être débutée si elle est compatible avec le traitement antirétroviral.*

3-2 Malades en échec de traitement antérieur

3-2-1 Quels sont les résultats des trithérapies (Peg-IFN + ribavirine + inhibiteur de protéase du VHC) chez les malades en échec de traitement antérieur ?

Chez les malades mono-infectés par un génotype 1 du VHC et en échec thérapeutique après bithérapie Peg-IFN + ribavirine (PR), un retraitement par bithérapie Peg-IFN + ribavirine entraîne un

taux de RVS allant de 5 à 40 %, variable selon le type de réponse antérieure (rechuteurs *versus* répondeurs partiels ou répondeurs nuls), avec des schémas thérapeutiques qui diffèrent en terme de doses, de type d'interféron, de doses de ribavirine et de durée de traitement⁵⁸. Des doses de ribavirine de 1000-1200 mg/j selon le poids corporel et des durées de 72 semaines permettent d'obtenir des taux plus élevés de RVS chez les patients co-infectés VIH-VHC par rapport à des doses moindres ou des durées raccourcies de traitement, que ce soit pour les patients de génotypes 1 ou 2-3⁵⁹. Néanmoins, l'expérience quotidienne de l'optimisation thérapeutique (incluant l'éducation thérapeutique, le dosage des concentrations résiduelles de ribavirine, les «recommandations» en termes de prescription de G-CSF ou d'érythropoïétine visant notamment à adapter les doses de Peg-IFN et/ou de ribavirine, à pallier les effets indésirables, ainsi que la durée du traitement) semble apporter un bénéfice modeste. Cela a été confirmé par les résultats modestes des études Syren menée chez le mono-infecté⁶⁰ et ETOC chez le sujet co-infecté⁶¹. Des alternatives thérapeutiques sont donc indispensables chez ces malades.

Chez les malades co-infectés VIH-VHC, deux essais pilotes promus par l'ANRS, TelapreVIH-ANRS HC26 et BocepreVIH-ANRS HC27, ont évalué l'efficacité respective du télaprévir et de bocéprévir chez des patients en échec de traitement antérieur. La population se composait de patients ayant un taux de CD4 > 200/mm³ et > 15% et une charge virale VIH indétectable (< 50 copies/ml) depuis au moins 6 mois et n'incluait pas de patients à la fois cirrhotiques et répondeurs nuls. Après une phase d'initiation par bithérapie peg-IFN/RBV de 4 semaines, la durée totale de traitement est prévue pour 48 semaines chez les patients ayant une réponse virologique précoce (ARN VHC < 15 UI/ml à S8) et pour 72 semaines en absence de RVR8 mais avec un ARN-VHC < 1000 UI/ml après 4 semaines de trithérapie. Des résultats préliminaires d'efficacité et de tolérance à S16 ont été présentés à la CROI 2013.

Dans l'essai TélapreVIH⁶², 69 patients (dont 70% infectés par un génotype 1a, 39% avec une fibrose F3/F4, et 30% répondeurs nuls) recevaient une trithérapie par télaprévir, Peg-IFN alfa-2a et ribavirine après une phase d'induction de 4 semaines par Peg-IFN et ribavirine⁶². Globalement, à S16 (analyse en intention de traiter, 88% de patients sous traitement), 88% des patients avaient un ARN VHC indétectable, sans influence du type de traitement antirétroviral associé, du degré de fibrose initial et de la réponse virologique antérieure. L'effet secondaire le plus fréquent était une hématotoxicité (de grade 4 dans 6% de cas). Aucun échappement lié au VIH n'a été observé.

L'essai Bocéprevih⁶³ a inclus 64 patients en échec d'une bithérapie antérieure (dont 78% infectés par un génotype 1a, 17% ayant une fibrose F4, 39% F3/F4 et 33 % de répondeurs nuls). Tous ont initié une trithérapie par bocéprévir, Peg-IFN alfa-2a et ribavirine après une phase de lead in de 4 semaines par Peg-IFN et ribavirine. A S16, 63% des patients avaient un ARN VHC indétectable (analyse en intention de traiter, 81% de patients sous traitement). Le taux de réponse précoce semblait influencé par le type de réponse antérieure (90% de réponse chez les rechuteurs vs. 38% chez les répondeurs nuls), et était de 70% sous raltégravir et de 56% sous atazanavir/r, mais ne différait pas selon degré de fibrose (avec 73% de réponse virologique à S16 chez les patients cirrhotiques).

Une hématotoxicité de grade 3-4 n'a été observée que dans 5% des cas (grade 4: 2%) et aucun échappement lié au VIH n'a été noté.

Ces résultats préliminaires (après 12 semaines d'IP anti VHC), suggèrent des résultats d'efficacité virologique comparables à ceux rapportés chez les patients co-infectés VIH-VHC naïfs de traitement avec cependant une moindre toxicité hématologique sous bocéprévir que celle attendue. Aucune recommandation dans le choix entre ces deux molécules ne peut cependant être faite à ce jour chez les patients co-infectés par un génotype 1 en échec de traitement antérieur par peg-IFN/RBV.

La durée totale du traitement chez les patients en échec de traitement antérieur sera de 48 semaines et les espoirs de réduction de la durée totale de traitement devront être évalués avec prudence, notamment chez les malades ayant une fibrose sévère (F3-F4) et/ou des comorbidités.

Le rapport bénéfice/risque devra être évalué en particulier chez les cirrhotiques pour lesquels thrombopénie (< 100 000/mL) et hypoalbuminémie (< 35 g/L) peuvent constituer une contre-indication comme l'étude CUPIC, chez des cirrhotiques mono-infectés en échec de traitement antérieur, l'a montré (mortalité de 0,7 à 2,5%)⁶⁴.

Les rares patients souffrant de manifestations extra-hépatiques ont une indication au re-traitement par trithérapie incluant un inhibiteur de protéase du VHC de première génération quel que soit le stade de fibrose.

3-2-2 Quels sont les facteurs prédictifs de réponse à la trithérapie ?

Les facteurs prédictifs de réponse restent à préciser chez les patients co-infectés VIH-VHC, mais il y a peu de raison qu'ils soient différents de ceux observés dans les essais de phase III REALIZE⁶⁵ et RESPOND-2⁶⁶ réalisés dans la mono-infection.

Le **profil de réponse antérieur** est le facteur prédictif statistiquement le plus puissant. Dans l'étude REALIZE⁶⁵, menée avec le télaprévir, les pourcentages de RVS étaient selon les bras de trithérapie (respectivement avec et sans phase initiale de bithérapie) de 83% et 88% chez les rechuteurs, de 54% et 59% chez les répondeurs partiels, et de 33% et 29% chez les répondeurs nuls. Dans l'étude RESPOND-2⁶⁶, menée avec le bocéprévir, les pourcentages de RVS étaient respectivement dans les bras BOC-PR48 et BOC-PR-RGT de 75% et 69% chez les rechuteurs, et de 52% et 40% chez les répondeurs partiels. Les malades répondeurs nuls exclus de cette étude ont été décrits dans l'étude PROVIDE⁶⁷ qui suggère un taux de RVS de 38 %.

Le **stade de fibrose** était le deuxième facteur indépendamment associé à la RVS. Dans l'étude REALIZE, les résultats globaux en termes de RVS dans les bras trithérapie étaient de 74% chez les malades F0-F2, 66% en cas de fibrose F3 et 47% en cas de cirrhose. Chez les malades rechuteurs, le stade de fibrose n'avait pas d'impact sur la RVS (F0-F2 : 86%, F3 : 85%, F4 : 84%). En revanche, le poids de la fibrose sur la RVS était majeur chez les répondeurs partiels (F0-F2 : 72%, F3 : 56%, F4 : 34%) et chez les répondeurs nuls (F0-F2 : 41%, F3 : 39%, F4 : 14%). Il faut ainsi noter que la population la plus difficile à traiter en trithérapie est celle des malades cirrhotiques répondeurs nuls, avec des taux de RVS inférieurs à 15%, sans différence significative avec le groupe contrôle (effectifs limités). Dans l'étude RESPOND-2, la fibrose avait également un impact majeur sur la RVS qui variait dans les bras trithérapie entre 66% et 68% chez les malades ayant des lésions de fibrose F0-F2 *versus* 44% à 68 % chez ceux ayant des lésions de fibrose F3-4.

D'autres facteurs prédictifs de réponse virologique, de moindre importance, ont été aussi individualisés. L'analyse multivariée de l'étude REALIZE a identifié en plus du profil de réponse antérieur et de la fibrose d'autres facteurs prédictifs favorables : un niveau élevé de LDL cholestérol, le génotype 1b (vs. 1a), une charge virale faible et des transaminases peu élevées au début du traitement⁶⁸. En revanche, le polymorphisme de l'IL28B n'avait, dans les deux études, aucun impact significatif sur la RVS^{68,69}. Cela reste à confirmer.

Au total, le profil de réponse antérieur est le principal facteur prédictif de réponse à la trithérapie. L'ensemble de ces prédicteurs s'applique probablement aux patients co-infectés en échec d'un traitement antérieur par Peg-IFN + ribavirine.

3-2-3 Quelles considérations pour décider d'une trithérapie (Peg-IFN + ribavirine + inhibiteur de protéase du VHC en échec de traitement antérieur ?

Chez les malades co-infectés par le VIH et le VHC, l'efficacité des trithérapies doit soigneusement être mise en balance avec le pronostic de la maladie hépatique à moyen terme (les chances de RVS étant toutefois inversement corrélées à la sévérité de la fibrose), les effets indésirables des trithérapies, la complexité des interactions médicamenteuses, l'incertitude sur le profil de tolérance des antirétroviraux les plus récents chez les patients à des stades évolués de fibrose ou simplement co-infectés, le coût économique et la possibilité d'avoir à moyen terme, des associations d'antiviraux VHC directs permettant d'obtenir de meilleurs résultats et un traitement plus court et mieux toléré. Ces malades devraient préférentiellement être inclus dans des essais thérapeutiques.

Une considération supplémentaire à prendre en compte est celle de l'interaction des antiviraux oraux du VHC avec les antirétroviraux du VIH dans une population très majoritairement traitée pour le VIH. Cette interaction est identique à celle suggérée pour les patients naïfs. On évitera, dans la mesure du

possible, les antirétroviraux, principalement inhibiteurs de protéase du VIH (atazanavir pour le bocéprévir, fosamprénavir pour le télaprévir, darunavir et lopinavir pour le bocéprévir et le télaprévir) qui interagissent avec le métabolisme des inhibiteurs de protéase du VHC. On adaptera les antirétroviraux qui le nécessitent en fonction du monitoring pharmacologique (éfavirenz sous télaprévir).

Pour le télaprévir, les excellents résultats de l'étude OPTIMIZE et les pharmacocinétiques observées chez les co-infectés invitent à une posologie plus simple de 1125 mg toutes les 12h lors d'un repas et plus en rapport avec l'évolution de l'utilisation des antirétroviraux en une ou deux prises⁷⁰.

3-2-4 Comment gérer l'attente et préparer les patients aux essais thérapeutiques à venir ?

Un point important est de mieux répertorier les patients et les résultats de leurs traitements antérieurs dans les bases de données des services (Nadis®, Diamm G®..) pour les faire bénéficier du meilleur re-traitement par trithérapie ou d'attendre les essais avec les inhibiteurs de protéase de deuxième génération, les inhibiteurs de polymérase NS5B nucléotidiques/nucléosidiques ou non, les inhibiteurs NS5A du complexe de réplication..., et de mieux définir le parcours thérapeutique et le suivi des patients : quels traitements, quels antirétroviraux associés, quelle évolution de la fibrose et quelles méthodes d'évaluation, quelles doses, quelles durées de traitement, quelle observance, quelles interactions, quelles comorbidités antérieures et actuelles, quelles adaptations de doses, quel suivi notamment psychiatrique?

Propositions

- *L'histoire naturelle de la co-infection pousse à élargir les indications thérapeutiques au-delà des recommandations émises par l'AFEF pour les patients mono-infectés par le VHC.*
- *Chez les patients co-infectés VIH-VHC de génotype 1, en échec de traitement par bithérapie, la trithérapie Peg-IFN, ribavirine, et bocéprévir ou télaprévir est le traitement de référence pour une durée 48 semaines, sans indication à réduire la durée de traitement et sans aucune indication à une bithérapie « classique » par Peg-IFN et ribavirine.*
- *Chez les patients co-infectés rechuteurs comme chez ceux répondeurs partiels à la bithérapie, la trithérapie sera débutée rapidement chez les patients ayant une fibrose sévère (F3-F4) et est indiquée chez ceux ayant une fibrose modérée (F2). Elle doit être discutée au cas par cas chez les patients ayant des lésions minimales (F0-F1) dans une approche multidisciplinaire permettant d'établir l'intérêt d'attendre la mise à disposition de traitements plus efficaces et mieux tolérés, notamment les multithérapies antivirales orales.*
- *Chez les patients co-infectés répondeurs nuls à la bithérapie ayant une fibrose sévère, une RVS ne peut être espérée que chez 15% des patients F4 et 40% des malades F3. La trithérapie actuelle peut être indiquée en l'absence d'alternative que sont les essais cliniques avec d'autres molécules que télaprévir et bocéprévir. Pour les patients F2 (dont la confirmation est difficile quel que soit le choix de la méthode diagnostique biopsique, biologique ou morphologique), le choix entre traiter par trithérapie et attendre les multithérapies antivirales orales sera fonction des facteurs de progression de la fibrose, du désir du patient et de la tolérance au précédent traitement. Pour les malades F0-F1, l'intérêt de la trithérapie est discutable et ils attendront la mise à disposition de traitements plus efficaces et mieux tolérés, notamment les multithérapies antivirales orales.*
- *L'intérêt de la phase d'induction par 4 semaines de bithérapie Peg-IFN + ribavirine est remis en question car elle ne modifie ni les risques de résistance ni le choix de poursuivre le traitement à l'échelle de l'individu. Néanmoins, son abandon demandera une adaptation des règles de suivi virologique et notamment des règles virologiques d'arrêt voir une modification des critères de l'AMM avec le bocéprévir.*

4- SURVEILLANCE VIROLOGIQUE DU TRAITEMENT PAR TRITHÉRAPIE ANTI VHC

4-1 Surveillance immuno-virologique VIH

Chez les patients non traités pour le VIH, il est recommandé, avant de débiter un traitement de l'hépatite chronique C, de privilégier le traitement du VIH en utilisant un traitement antirétroviral prenant en compte le traitement anti-VHC à venir (risque d'interactions médicamenteuses). Le traitement du VHC sera débuté idéalement lorsque les objectifs du traitement antirétroviral seront atteints. Avant d'instituer le traitement de l'infection à VHC, un traitement antirétroviral doit être associé à l'obtention d'une stabilisation de l'infection à VIH avec une charge virale plasmatique indétectable et un taux de CD4 en nombre absolu au moins $> 200/\mu\text{l}$ ou $> 15\%$ en pourcentage. Ces critères pourront être rediscutés au cas par cas, chez les patients ayant une fibrose sévère. Dans de rares situations où l'équilibre immunovirologique est satisfaisant, la possibilité de traitement de l'hépatite C peut être débuté en absence de traitement antirétroviral. Cette indication doit se discuter au cas par cas, en tenant compte des recommandations en vigueur sur la mise en route du traitement antirétroviral et des caractéristiques propres du traitement anti-VHC (molécules, durée).

Chez les patients sous traitement antirétroviral, il convient d'adapter et d'optimiser celui-ci en gardant les objectifs immuno-virologiques avant d'initier le traitement de l'hépatite C.

Proposition

- *Avant d'instaurer le traitement du VHC, un traitement antirétroviral doit être instauré et permettre l'obtention d'une stabilisation de l'infection à VIH avec idéalement une charge virale VIH plasmatique indétectable et taux de CD4 au moins $> 200/\mu\text{l}$ ou $> 15\%$.*
- *Le monitoring immuno-virologique du VIH doit être rapproché sous trithérapie anti-VHC et en pratique calqué sur le monitoring du VHC (à l'exception de la surveillance à S2 de trithérapie).*

4-2 Surveillance de la réponse virologique VHC

L'ensemble des données sur le suivi virologique provient des études chez les patients mono-infectés VHC. La surveillance de l'efficacité du traitement repose sur la mesure répétée de la charge virale. Celle-ci doit être déterminée par une méthode de quantification sensible utilisant un test par PCR en temps réel avec un seuil de détection bas (≤ 25 UI/ml) et une linéarité des quantifications descendant jusqu'à ce seuil. Dans l'idéal, la même méthode doit être utilisée initialement et pendant tout le suivi chez un même malade. La charge virale doit être mesurée le jour du début du traitement, puis à une fréquence qui a été précisée dans les AMM du bocéprévir et du télaprévir pour le traitement de l'infection à VHC.

Bien que la surveillance soit globalement similaire pour les deux molécules, quelques différences peuvent être notées. En cas d'utilisation de la phase initiale de bithérapie, il faut remarquer que la charge virale à S8 correspond en fait au contrôle effectué à S4 de la trithérapie, ce qui peut conduire à des difficultés d'interprétation. Pour le bocéprévir, l'AMM recommande de mesurer la charge virale à J0, S4 (fin de la phase initiale de bithérapie), S8 (malades naïfs), S12, S24, S28 (si traitement court), S36, S48 et S72 (si traitement long). Pour le télaprévir, l'AMM recommande de contrôler la charge virale aux points suivants : J0, S4, S8 (répondeurs nuls), S12, S24, S36, S48 et S72.

D'autres points de contrôle non mentionnés par l'AMM paraissent très importants pour optimiser l'utilisation des règles d'arrêt de traitement. Compte tenu de la cinétique de décroissance virale très rapide au cours des deux premières semaines sous trithérapie, il paraît indispensable de contrôler la charge virale VHC deux semaines après le début du traitement par trithérapie (S2 pour le télaprévir ou S6 pour le bocéprévir) afin de dépister un éventuel échappement précoce susceptible de passer inaperçu si le premier contrôle est effectué à S4 du début du traitement¹. En cas de trithérapie avec le télaprévir, une mesure de la charge virale VHC à S16, c'est-à-dire 4 semaines après l'interruption du télaprévir, est également très utile pour identifier les échappements liés au passage à la bithérapie.

De manière plus générale, il paraît important de surveiller mensuellement la charge virale VHC tant que celle-ci est détectable sous trithérapie pour identifier précocement les échappements virologiques qui pourraient être liés aux mutations de résistance aux inhibiteurs de protéase.

La définition d'un ARN du VHC indétectable est toutefois difficile et nécessite aujourd'hui un consensus international⁷¹. Dans les études de phase III, il s'agissait d'un ARN du VHC inférieur à 10-15 UI/ml pour les études avec le télaprévir^{52,65,72} et inférieur à 9,3 UI/ml pour les études avec le bocéprévir^{53,66}. C'est cette définition qui a été retenue pour définir la réponse virologique rapide étendue (RVRe) (ARN du VHC négatif de S4 de trithérapie à S12 pour le télaprévir et négatif de S8 à S20 pour le bocéprévir) permettant de raccourcir la durée du traitement chez les patients mono-infectés par le VHC. En pratique clinique, l'interprétation d'un ARN du VHC inférieur au seuil de quantification (par exemple 25 ou 15 UI/ml) mais détectable est difficile. Une analyse rétrospective des études SPRINT-2 et RESPOND-2 qui ont été poolées a été récemment effectuée⁷³. Les chances de RVS sont de 89% en cas d'ARN du VHC strictement indétectable à S8 et de seulement 67% en cas d'ARN du VHC détectable mais non quantifiable. Dans l'attente de nouvelles données, il paraît donc légitime de garder comme définition un ARN du VHC strictement indétectable pour retenir la RVRe et pour prendre une décision de diminution de la durée du traitement mais qui n'est pas actuellement recommandée compte tenu de l'absence de données chez les patients co-infectés VIH-VHC. Une autre difficulté d'ordre pratique est liée au délai d'obtention du résultat de l'ARN du VHC. En dehors de quelques centres, il est impossible d'obtenir le résultat en moins de 24h. Si une décision thérapeutique doit être prise elle sera donc décalée de quelques jours avec les résultats virologiques, ce qui devra être pris en compte dans l'organisation pratique de la prise en charge des malades.

Propositions

- *Un test de détection sensible (seuil inférieur de détection < 15 UI/ml, quantification linéaire jusqu'au seuil) idéalement un test de PCR en temps réel, doit être utilisé pour la surveillance virologique de la trithérapie.*
- *Un contrôle de l'ARN du VHC deux semaines après le début de la trithérapie (non mentionné par l'AMM) est utile pour identifier les échappements virologiques précoces.*
- *Un contrôle supplémentaire de l'ARN du VHC, 4 semaines après l'arrêt du télaprévir (alors que la bithérapie est poursuivie) est utile pour identifier les échappements virologiques.*
- *L'ARN du VHC doit être contrôlé mensuellement tant que la charge virale est détectable.*

4-3 Quelles sont les critères d'arrêt du traitement ?

Les règles d'arrêt des traitements dans les études de phase III précédemment décrites étaient variables selon le statut des malades (naïfs ou en échec) et selon la molécule utilisée. Le télaprévir devait ainsi être arrêté à S4 si la charge virale était supérieure à 1000 UI/ml (malades naïfs) ou 100 UI/ml (malades en échec). La trithérapie devait être interrompue dans les deux essais si la charge virale diminuait de moins de 2 logs à S12. Pour le bocéprévir, la trithérapie devait être interrompue si la charge virale était détectable à S24 chez les malades naïfs et supérieure à 100 UI/ml chez les malades en échec⁷⁴. Ces règles d'arrêt ont été modifiées dans les AMM des 2 molécules après une seconde analyse des données des essais. Elles sont résumées dans le Tableau 1¹.

Tableau 1 : Règles d'arrêt selon l'AMM pour les patients naïfs ou en échec de traitement antérieur

Télaprévir	S4 : ARN VHC >1000 UI/ml	1. Stop télaprévir et PR
	S12 : ARN VHC > 1000 UI/ml	2. Stop télaprévir et PR
	S24-S40 : ARN VHC détectable	3. Stop PR
Bocéprévir	S12 : ARN VHC \geq 100 UI/ml	4. Stop bocéprévir et PR
	S24 : ARN VHC détectable	5. Stop bocéprévir et PR

Dans les études de phase III du télaprévir, la poursuite de la bithérapie pégylée n'a permis d'obtenir une RVS chez aucun des patients ayant un ARN VHC > 1000 UI/ml à la semaine 4 ou 12. Puisqu'il s'agissait de la règle d'arrêt du télaprévir définie *a priori*, il est impossible de déterminer les chances de succès si la trithérapie avait été poursuivie. Cependant une analyse rétrospective de la cinétique virale précoce montre que la plupart des patients qui avaient un ARN VHC > 1000 UI/ml à S4 avait déjà atteint leur nadir avant S4 et présentaient un échappement⁷⁵. Chez les patients naïfs de traitement, un ARN du VHC compris entre 100 et 1000 UI/ml à la semaine 4 et 12 était associé à une RVS dans 25% des cas. Pour les malades en échec de traitement, la règle d'arrêt du télaprévir ayant été fixée à 100 UI/ml à S4, il est impossible de déterminer les chances de succès en cas de poursuite de la trithérapie au-delà de ce seuil.

Dans les études de phase III du bocéprévir, la poursuite du traitement n'a pas permis d'obtenir de RVS chez les 65 malades naïfs ayant un ARN du VHC > 100 UI/ml à S4. Pour les malades en échec, ce seuil de 100 UI/ml à S4 correspondait à la règle d'arrêt et les résultats n'ont donc pas pu être évalués.

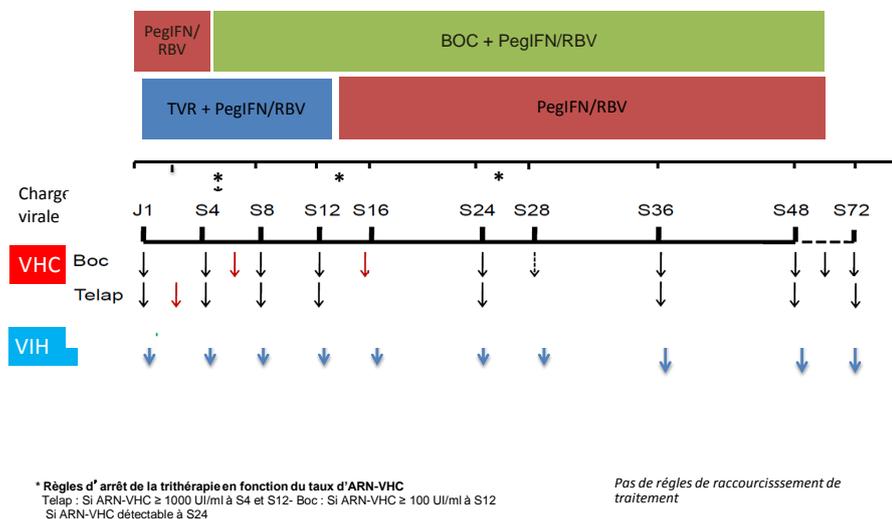
Les règles d'arrêt ont donc été définies *a priori* dans les études, probablement dans un souci de prévention des mutations de résistance. Certaines des règles d'arrêt retenues par l'AMM n'ayant pas été évaluées, il est actuellement impossible de juger de leur pertinence clinique. Bien que la probabilité en soit probablement faible, il est donc possible que des malades ayant des critères d'arrêt mais chez qui le traitement serait poursuivi aient une RVS. Par analogie avec d'autres maladies virales (VIH, VHB), la poursuite du traitement par trithérapie est une attitude logique si la décroissance de la charge virale est importante et se poursuit régulièrement.

En revanche, et par analogie avec la bithérapie, un ARN du VHC détectable à S24 rend très peu probable une RVS et l'arrêt du traitement doit dans ces conditions être envisagé. De la même manière, une remontée de la charge virale sous trithérapie traduit, si l'observance est satisfaisante, un échec thérapeutique qui peut être associé à la sélection de variants viraux résistants à l'inhibiteur de protéase qui doit être interrompu. Toutefois, des repositivations faibles transitoires de la charge virale VHC ont été observées au cours des essais, sans influence sur la RVS. La poursuite de la bithérapie doit être alors discutée au cas par cas en fonction de la période de suivi et du niveau de charge virale du VHC.

Les récentes données analysées par la FDA (www.fda.gov) relatives à l'équivalence entre la RVS24 et la RVS12 pour les traitements utilisant une triple thérapie indiquent une excellente concordance entre les deux temps de la RVS (sensibilité 99%, spécificité 98%, VPP 98%, VPN 99%). Seulement 2% des patients ayant eu une RVS12 ont rechuté à la semaine 24 (RVS24).

Figure 1 : Surveillance virologique VIH et VHC des patients co-infectés VIH/VHC sous trithérapie avec télaprévir ou bocéprévir.

Surveillance virologique des patients co-infectés sous Tri-thérapie



Proposition

Dans l'attente de données chez les patients co-infectés VIH VHC, les règles d'arrêt en trithérapie, définies chez les mono-infectés VHC doivent être suivies :

- Sous télaprévir, la trithérapie doit être interrompue en cas d'ARN du VHC $>$ 1000 UI/ml à S4 ou à S12.
- Sous bocéprévir, la trithérapie doit être interrompue en cas d'ARN du VHC $>$ 100 UI/ml à S12.
- A toutes les évaluations jusqu'à S24, le traitement peut être poursuivi chez les malades ayant une baisse régulière de la virémie inférieure à ces seuils.
- Si l'ARN du VHC est détectable à S24, le traitement doit être interrompu.
- En cas d'ARN détectable et en plateau à un mois d'intervalle, ou d'échappement virologique (remontée de l'ARN viral), le traitement doit être interrompu.
- En cas de remontée de la charge virale VHC entre la semaine 12 et la semaine 24 (échappement virologique), il convient de refaire cette mesure dans les 15 jours avant d'arrêter le traitement (afin d'éliminer un faux positif).
- la RVS12 (12 semaines après la fin du traitement) est prédictive de la RVS24 dans 99% des cas chez les patients mono-infectés. Ce temps est important à considérer chez les patients co-infectés tout en conservant l'information de la SVR 24

Ces règles d'arrêt de traitement devront être confirmées par des études spécifiques chez les patients co-infectés.

La décision du raccourcissement du traitement à la semaine 4, en cas de RVR, chez les patients naïfs, sans fibrose avancée, recevant le bocéprévir ou télaprévir fondé sur l'indétectabilité de l'ARN du VHC ne peut pas s'appliquer chez les co-infectés en l'absence de données spécifiques.

4-4 Comment évaluer la résistance aux inhibiteurs de protéase du VHC ?

La résistance aux inhibiteurs de protéase du VHC de première génération est conférée par un nombre important de substitutions d'acides-amino. Les substitutions d'acides-amino conférant la résistance aux inhibiteurs de protéase du VHC préexistent sous la forme de populations virales très minoritaires chez la plupart des malades naïfs de traitement. L'administration d'un inhibiteur de protéase du VHC, en cas de réponse non optimale, sélectionne les variants viraux porteurs de substitutions de résistance préexistants qui croissent de façon exponentielle jusqu'à devenir majoritaires si le traitement est poursuivi.

Ces substitutions confèrent une résistance croisée à tous les inhibiteurs de protéase du VHC de première génération. Certaines de ces mutations, en particulier celles observées avec le sous-type VHC 1a pourront être croisées avec les inhibiteurs de protéase du VHC de deuxième génération.

Dans les essais de phase III menée en population mono-infectée VHC, environ la moitié des malades en échec thérapeutique avaient des populations virales dominantes résistantes au télaprévir ou au bocéprévir au moment de l'échappement ou de la rechute. La décroissance des populations virales résistantes au télaprévir ou au bocéprévir commence dès l'arrêt de l'administration de l'inhibiteur de protéase. Elle est lente et aboutit, après plusieurs mois à plusieurs années, à leur remplacement par une population virale majoritaire sensible aux inhibiteurs de protéase, rétablissant une situation voisine de celle observée avant traitement (populations virales résistantes minoritaires).

L'impact à long terme de la résistance n'est pas connu. Seule l'analyse de la réponse à un futur traitement utilisant un inhibiteur de protéase du VHC avec risque de résistance croisée permettra de connaître l'impact thérapeutique de ces mutations de résistance à long terme. Aujourd'hui la sensibilité des tests de détection des mutations de résistance tels que le séquençage est insuffisante⁷⁶. Avec ces tests, l'absence de détection de mutants ne signifie pas l'absence de résistance. Des techniques plus sensibles de détection telles que le pyroséquençage sont encore du domaine de la recherche.

Proposition

- *Il n'y a pas d'indication à proposer une recherche de variants viraux résistants au télaprévir ou au bocéprévir, ni avant l'instauration d'un traitement, ni en cas de non réponse au traitement ou de survenue d'un échappement sous trithérapie ou en cas de rechute.*
- *En revanche, il convient de conserver les sérums de ces patients car en cas de proposition de retraitement avec des inhibiteurs de protéase du VHC de deuxième génération, il pourra être utile de rechercher ces variants.*

5- GESTION DES EFFETS INDESIRABLES

5-1 Gestion de l'anémie

Chez les patients mono-infectés VHC, la trithérapie avec le bocéprévir ou le télaprévir augmente le risque d'anémie d'environ 20% par rapport à la bithérapie pégylée^{52,53,65,66}.

La fréquence de l'anémie définie par une hémoglobine <10 g/dl, est d'environ 50% avec la trithérapie avec le bocéprévir et de 40% avec la trithérapie avec le télaprévir. Les arrêts de traitement dus à une anémie sont néanmoins rares.

L'analyse rétrospective des essais de phase III des trithérapies anti VHC suggèrent que la réduction des doses de ribavirine n'influence pas le pourcentage de RVS^{56,77,78}, contrairement aux patients traités par bithérapie Peg-IFN + ribavirine^{50,79}. Néanmoins, dans l'essai princeps concernant le télaprévir, la réduction de dose de ribavirine pendant le traitement se traduisait par une faible diminution des taux de RVS⁸⁰. Aucune étude n'a montré un effet positif de l'utilisation d'érythropoïétine en association avec les trithérapies anti-VHC. Avec le bocéprévir, la stratégie consistant à diminuer en première intention la dose de ribavirine *versus* l'utilisation de l'érythropoïétine a été évaluée dans un essai prospectif randomisé⁸¹. Lorsque le taux d'hémoglobine passait en dessous du seuil de 10g/dL, les patients étaient randomisés soit dans un bras de réduction de doses de ribavirine (premier palier de 200-400 mg, puis par paliers de 200 mg, jusqu'à la dose seuil de 600 mg/j) sans recours préalable au dosage pharmacologique de ribavirine soit dans un bras érythropoïétine à la dose initiale de 40 000 UI/semaine. Le taux de RVS était similaire dans les deux bras, quelque soit le moment de la survenue de l'anémie, y compris lors de la phase d'induction par bithérapie Peg-IFN+ ribavirine. Ce résultat n'était pas significativement différent dans le sous-groupe des patients ayant toujours une virémie détectable au moment de la diminution de dose de ribavirine. Seuls 18% des patients randomisés dans le bras adaptation de doses ont nécessité l'utilisation de l'érythropoïétine, alors que 38 % des patients randomisés dans le bras érythropoïétine ont nécessité une diminution de dose de ribavirine.

Cette stratégie de réduction de dose est probablement à moduler pour les patients au stade de cirrhose, qui ne représentent que 10% des effectifs de cet essai, mais chez qui la réduction de dose semble induire une diminution des taux de RVS. Il n'existe pas non plus de données sur la possibilité de réduction de dose avec le télaprévir dans un essai randomisé, même s'il n'y a pas de raison de penser que cela serait différent avec cette molécule. Enfin début 2013, il n'y a pas de données de ce type pour les patients co-infectés VIH-VHC, ni sur l'apport des dosages de ribavirine, dans le contexte des trithérapies anti-VHC.

Propositions

- *Contrairement aux bithérapies par Peg-IFN + ribavirine, lors des trithérapies anti-VHC comportant du bocéprévir ou du télaprévir, une anémie avec Hb <10 g/dl ou une diminution de plus de 2g/dL en 15 jours, doit faire envisager en première intention à une réduction de dose de ribavirine de 200 à 400 mg/j, même si la charge virale n'est pas strictement indétectable. Les diminutions ultérieures sont réalisées par palier de 200 mg. Il n'est pas recommandé de diminuer la dose initiale de plus de 50%. L'érythropoïétine peut être utilisée dans une deuxième étape.*
- *Chez les patients cirrhotiques, les données sont insuffisantes pour recommander l'une ou l'autre stratégie et dans l'attente, le maintien des doses de ribavirine et le recours d'emblée à l'érythropoïétine est recommandé.*

5-2 Gestion des effets indésirables cutanés

Effets indésirables cutanés de l'interféron et de la ribavirine

Les effets indésirables cutanés de l'interféron et de la ribavirine sont bien connus. Mis à part les réactions cutanées aux points d'injection, l'administration d'interféron est associée dans 10% des cas à la survenue d'une peau érythémateuse sèche (xérose) et prurigineuse, pouvant aboutir à des lésions de grattage (prurigo) eczématiformes diffuses. Cette manifestation variable dans son intensité très subjective, est compatible avec la poursuite du traitement, les lésions disparaissant progressivement à son arrêt.

L'administration de ribavirine est associée dans 30% des cas à la survenue d'une peau érythémateuse, avec xérose et prurit notamment dans les régions des plis aboutissant très souvent à un prurigo diffus. Cette dermatite eczématiforme est plus sévère que celle survenant au cours du traitement par interféron seul. L'inconfort mal accepté par les patients peut nécessiter une prise en charge régulière par un dermatologue pendant la durée du traitement qui peut dans l'immense majorité des cas être maintenu. D'autres manifestations rares ont été décrites avec la ribavirine incluant pigmentations, éruptions lichénoides et exceptionnellement syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et syndrome de Lyell.

Effets indésirables cutanés du télaprévir

L'utilisation d'une trithérapie à base de télaprévir est associée dans 54% des cas à la survenue de manifestations cutanées. Dans plus de 90% des cas il s'agit de la dermatite eczématiforme déjà connue avec l'interféron et la ribavirine mais plus fréquente et plus intense dans son expression clinique. Dans plus de 50% des cas, elle survient au cours du premier mois de traitement. L'érythème et la xérose sont souvent diffus. Les lésions vésiculeuses eczématiformes mal limitées sont associées à des lésions de prurigo et à de multiples excoriations. Le cou, les creux axillaires sont particulièrement atteints. Dans plus de 90% des cas la surface corporelle atteinte n'excède pas 30% et l'éruption est classée grade 1 (localisée) ou grade 2 (diffuse <50% surface cutanée). Dans moins de 10% des cas, les manifestations sont classées grade 3 (atteinte diffuse > 50% surface cutanée). Il peut encore s'agir d'une dermatite eczématiforme dont l'atteinte de la surface corporelle dépasse 50% et/ou de la présence d'autres manifestations cutanées hétérogènes: vésicules, décollements cutanés ou muqueux, pustules, purpura, ulcérations muqueuses, qui doivent faire suspecter un SJS ou un DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) qui survient en général plus tardivement après la sixième semaine de traitement.

Une première publication portant sur 3000 malades ayant reçu du télaprévir dans le cadre des essais cliniques a permis de recenser 11 cas de DRESS et 3 cas de SJS ont été rapportés, dont un avec délai chronologique d'imputabilité peu compatible⁸².

Aux USA, depuis la commercialisation du télaprévir, alors qu'environ 50 000 patients ont reçu du télaprévir, 92 cas de DRESS et 20 cas de SJS ont été décrits entre mai 2011 et Juin 2012. Par ailleurs quelques cas de syndrome de Lyell ou TEN (toxic epidermolysis necrosis) ont été rapportés au Japon et aux USA. Parmi ces cas sévères deux décès ont été signalés⁸².

- En présence d'une dermatite eczématiforme localisée avec ou sans prurit de grade 1, le traitement par télaprévir peut être maintenu⁸³. Le traitement symptomatique comporte émoullissants cutanés et dermocorticoïdes. L'avis du dermatologue n'est pas indispensable.
- En présence d'une dermatite eczématiforme de grade 2, le traitement par télaprévir peut être maintenu après avis du dermatologue qui assure un suivi régulier.
- La présence d'une éruption sévère de grade 3, marquée par une extension de l'éruption ou l'apparition d'autres signes cutanés ou généraux (fièvre, nausées, diarrhées, ulcères buccaux, œdème facial, yeux rouges, hépatite) avec ou sans éosinophilie doit faire arrêter les 3 composants de la trithérapie.
- La suspicion de SJS ou de DRESS (grade 4) doit également faire arrêter immédiatement et définitivement tous les traitements et conduire à l'hospitalisation du patient.

Prurit anal

Le mécanisme du prurit anal sous télaprévir est mal connu, mais sa fréquence peut être élevée (jusqu'à 11% des patients traités). L'application de dermocorticoïdes, d'émollients et l'utilisation d'antihistaminiques peut être proposée.

Dans les essais cliniques avec télaprévir chez les patients co-infectés, comparativement aux essais menés chez les patients mono-infectés, il n'y a pas de plus grande fréquence des manifestations cutanées ou anales.

Tableau 2 : Prise en charge d'une éruption sous télaprévir

Grade	Type d'éruption	Arrêt du télaprévir	Conduite à tenir
1 Légère	localisée et /ou distribution limitée (jusqu'à plusieurs endroits isolés du corps)	généralement non nécessaire.	Suivi de l'aggravation ou de l'apparition de symptômes systémiques jusqu'à disparition de l'éruption cutanée.
2 Modérée	diffuse atteignant jusqu'à 50% de la surface corporelle	généralement non nécessaire mais : - arrêt définitif du télaprévir si extension - à J 7 en l'absence d'amélioration ou en cas d'aggravation: arrêt de la ribavirine	Suivi de l'aggravation ou de l'apparition de symptômes systémiques jusqu'à disparition de l'éruption cutanée. consultation dermatologie recommandée.
3 Sévère	> 50% de la surface corporelle et/ou associée à : -des symptômes systémiques, -une ulcération des membranes muqueuses, -des lésions en cocarde -un décollement de l'épiderme	arrêt des 3 composants de la trithérapie (recommandation FDA)	consultation dermatologie fortement recommandée. Suivi de la disparition des symptômes systémiques jusqu'à disparition de l'éruption
4 SCARs (severe cutaneous adverse reaction to drugs)	Suspicion ou diagnostic d'une éruption bulleuse généralisée, d'un DRESS, d'un syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique, d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée, d'un érythème polymorphe	Arrêt immédiat et définitif de tous les traitements	Hospitalisation

Propositions

- *Prévenir le patient du risque de rash sous télaprévir et lui expliquer les signes d'alerte nécessitant une prise en charge rapide.*
- *Une éruption de grade 1 rapportée au télaprévir peut être traitée par l'application de dermocorticoïdes et d'émollients.*
- *A partir de lésions cutanées de grade 2 survenant sous télaprévir, l'avis d'un dermatologue est nécessaire.*

- *En présence de lésions cutanées rapidement progressives ou associées à des signes généraux (grade 3), l'ensemble des composants de la trithérapie doit être immédiatement arrêté.*
- *Des lésions cutanées sévères (Dress syndrome, Stevens-Johnson syndrome, voire syndrome de Lyell) sont possibles sous télaprévir et doivent être reconnues précocement. Elles imposent l'arrêt immédiat de la trithérapie anti-VHC et une hospitalisation en urgence.*

6- INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Le bocéprévir et surtout le télaprévir ont pour caractéristiques d'être métabolisés par les cytochromes P450 3A4 et 3A5 (CYP3A4/5). Avant d'initier un traitement par télaprévir ou bocéprévir, il est indispensable d'analyser précisément toutes les comédications prises par le patient, d'identifier toutes les molécules métabolisées par la voie du CYP3A et d'explorer la possibilité d'un traitement alternatif par des médicaments métabolisés par d'autres voies.

Il faut aussi savoir anticiper les modifications du traitement antirétroviral qui sera adapté aux interactions connues pendant la durée du traitement antiviral C afin d'optimiser l'efficacité de chaque traitement.

6-1 Médicaments antirétroviraux et inhibiteurs de protéase du VHC

Les interactions entre antirétroviraux et inhibiteurs de la protéase du VHC sont complexes et multidirectionnelles. Les références concernant les données pharmacologiques et ces interactions peuvent être trouvées dans la base de données du site de Liverpool www.hiv-druginteractions.com. Elles ne sont volontairement pas toutes citées ici afin de ne pas alourdir la lecture.

Il est important de noter qu'une part importante des études d'interactions a été réalisée chez des volontaires sains, dont la fonction hépatique est normale. Certaines données pourraient être difficilement extrapolables à des patients co-infectés ayant de multiples facteurs de dysfonction hépatique (stéatose, toxicité mitochondriale, fibrose ou cirrhose etc...).

Dans les situations difficiles où il existe des interactions multiples, ou en cas d'utilisation indispensable d'antirétroviraux ou d'autres médicaments ayant de fortes interactions avec les inhibiteurs de protéase du VHC, le dosage pharmacologique des différentes molécules peut être utile. Dans ce cas, il est plus utile de considérer l'impact de l'interaction sur la C_{min} que sur l'aire sous la courbe (ASC) (tableaux 3 et 4). Les résultats de ces dosages, discutés en staffs multidisciplinaires avec des pharmaciens, pourraient permettre de pouvoir traiter par trithérapie anti-VHC des patients co-infectés pour lesquels il n'est pas possible d'effectuer une optimisation de traitement anti-VIH.

6-1-1 Interactions avec le télaprévir

6-1-1-1 Antiprotéases du VIH.

Les études pharmacocinétiques réalisées chez des volontaires sains, ont montré une diminution des ASC du télaprévir lorsqu'il était administré conjointement aux principales antiprotéases du VIH utilisées en 2012 : atazanavir (ATV), darunavir (DRV), lopinavir (LPV) et fosamprénavir (fAPV) boosté par 100 mg de ritonavir (RTV). Dans le cas du LPV/r, l'aire sous la courbe du TVR diminue de 46%, et de 65% pour DRV et 68% pour fAPV, ce qui contre-indique l'utilisation ces antiprotéases du VIH avec le télaprévir. L'effet le plus faible est constaté avec l'ATV/r, avec une diminution de 20% de l'ASC du télaprévir contre 35% pour le DRV/r.

Les ASC du DRV/r et du fAPV diminuent de façon significative en présence de télaprévir (respectivement -40 et -47%), alors que celle de l'ATV restent stables, cette dernière molécule devant

être considérée comme l'IP anti-VIH préférentielle dans le contexte des trithérapies anti-VHC actuelles.

En l'absence totale d'alternative, l'utilisation du DRV/r peut être envisagée avec des doses majorées. Cette utilisation doit être planifiée en concertation avec un pharmacologue et encadrée de façon stricte par des dosages pharmacologiques et des adaptations de doses rapides, à la fois du DRV/r et du TVR, sans quoi il existe un risque d'échappement thérapeutique et d'émergence de résistance du VIH voire du VHC. Dans cette situation, l'utilisation du TVR doit se faire impérativement en trois prises par jour, les C_{min} étant diminuées de 32%, ce qui ne permet plus l'utilisation potentielle en deux prises par jour.

6-1-1-2 Inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse.

L'utilisation concomitante d'éfavirenz et de télaprévir entraîne une diminution de l'ASC du TVR de 26% et des C_{min} de 47% : cela nécessite une majoration des doses de TVR à 1125 mg toutes les 8h. Dans le cas de co-administration EFV-TV, il n'est pas envisageable, en 2012, de proposer une administration du TVR en deux prises par jour.

L'utilisation d'étravirine (ETR) entraîne des diminutions de concentration de télaprévir considérées comme non significatives (ASC, -10%), et ne nécessite pas d'adaptation de dose. Le télaprévir n'entraîne pas de modification de la pharmacocinétique de l'étravirine.

La rilpivirine diminue légèrement l'exposition au TVR (ASC, -5%) et le TVR augmente l'exposition à la rilpivirine (ASC, x 1,78) sans que ces interactions soient considérées comme significatives.

Il n'y a pas d'études avec la névirapine, dont les interactions sont difficiles à prévoir mais qui pourraient entraîner une diminution de l'exposition au TVR. En l'absence de données supplémentaires, les deux molécules ne doivent pas être utilisées simultanément.

6-1-1-3 Inhibiteurs de l'intégrase.

En présence de TVR, l'exposition au raltégravir (RAL) est augmentée : ASC +31%, C_{max} +26% et C_{min} + 78%. Néanmoins, l'absence de toxicité observée initialement dans les essais de phase II avec des dosages beaucoup plus élevés permet le maintien des posologies habituelles. Le RAL n'étant pas métabolisé par le CYP3A4, il y a peu d'effet du RAL sur la pharmacocinétique du TVR.

Tableau 3 : Données concernant l'évolution des C_{min} lors des interactions entre télaprévir et antirétroviraux.

ARV	TVR → ARV (C_{min})	ARV → TVR (C_{min})
APV/r	↘ 56 %	↘ 30 %
ATV/r	↗ 85 %	↘ 15 %
DRV/r	↘ 42 %	↘ 32 %
LPV/r	↗ 14 %	↘ 52 %
RTV (100 mg bid)	-	↘ 75 % (TVR 250 mg bid) ↘ 32 % (TVR 750 mg bid)
EFV	↘ 10 % ↘ 11 %	↘ 25 % (TVR 1125 mg tid) ↘ 48 % (TVR 1500 mg bid)
ETR		↗ 25 %
RPV	↗ 89 %	↗ 13 %
RAL	↗ 31 % (↗ 37 % G-RAL)	

6-1-2 Interactions avec le bocéprévir

Le métabolisme du bocéprévir (BOC) est particulièrement complexe, car la molécule est un substrat de l'aldo-ceto-reductase, un substrat et un inhibiteur du CYP450 3A, également un substrat et inhibiteur des P-glycoprotéines membranaires.

6-1-2-1 Antiprotéases du VIH.

Les études pharmacologiques n'ont pas montré d'influence des faibles doses de ritonavir sur le BOC chez des volontaires sains, ce qui avait initialement autorisé l'utilisation de tous les inhibiteurs de protéases du VIH ainsi que du maraviroc dans les essais cliniques. Des données plus récentes montrent une diminution de l'exposition à l'atazanavir boosté, avec une diminution d'ASC de 35% et de C_{min} de 49% pour l'ATV et de 34% pour l'ASC du ritonavir. L'utilisation de l'ATV avec le BOC ne doit donc s'envisager qu'avec une surveillance pharmacologique rapprochée, et toujours sous la forme boostée par 100 mg de ritonavir.

Le lopinavir/r ne doit pas être utilisé, les expositions à la fois au lopinavir, au ritonavir et au boceprevir étant significativement diminuées.

De la même façon pour le DRV/r, il existe une diminution de l'exposition aux trois molécules. En l'absence totale d'alternative, l'utilisation du DRV/r peut être envisagée avec des doses majorées. Cette utilisation doit être planifiée en concertation avec un pharmacologue et encadrée de façon stricte par des dosages pharmacologiques et des adaptations de doses rapides, à la fois du DRV/r, l'ASC étant diminuée de 44%. Dans la mesure où les C_{min} de DRV baissent de 59%, il n'est pas envisageable, dans cette situation, d'utiliser le DRV/r en une seule prise par jour, sans quoi il existe un risque d'échappement thérapeutique et d'émergence de résistance du VIH. La diminution de l'ASC du bocéprévir lorsqu'il est associé au DRV/r étant de 32%, une coprescription de bocéprevir et de DRV/r peut être envisagée sous réserve du suivi des concentrations des deux médicaments.

6-1-2-2 Inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Les C_{min} du BOC diminuent de 40% lorsqu'on l'associe à l'éfavirenz, ce qui pourrait être significatif et entraîner une perte d'efficacité du BOC. Les C_{max} de l'EFV augmentent de 20%, ce qui pourrait entraîner une majoration des effets indésirables neurologiques.

L'administration avec la rilpivirine n'a pas été étudiée, mais l'association des deux molécules pourrait entraîner une augmentation significative de l'exposition à la rilpivirine, alors que l'on n'attend pas d'effet significatif de la rilpivirine sur le bocéprévir.

L'administration concomitante avec l'étravirine entraîne une diminution de l'exposition à l'étravirine, avec une diminution de l'ASC de 23% et des C_{min} de 29%. L'effet de l'étravirine sur le BOC est une légère augmentation de l'ASC (+10%), mais la concentration à 8h diminue de 12%.

6-1-2-3 Inhibiteurs de l'intégrase.

Il n'a pas été décrit d'interaction significative entre le BOC et le raltégravir, les variations d'exposition pour les deux molécules étant inférieures à 10%.

Tableau 4 : Données concernant l'évolution des C_{min} lors des interactions entre bocéprevir et antirétroviraux.

ARV	BOC → ARV (Cmin)	ARV → BOC (Cmin)
APV/r	-	-
ATV/r	↘ 49 %	
DRV/r	↘ 59 %	↘ 32 %
LPV/r	↘ 43 %	↘ 45 %
EFV	-	↘ 44 %
ETR	↘ 29 %	↘ 12 %
RPV	-	-
RAL		

6-2 Interactions entre la ribavirine et les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI).

Les interactions avec les nouvelles antiprotéases du VHC ne doivent pas faire oublier les interactions plus anciennement connues entre INTI et ribavirine, du fait de la compétition possible des voies de phosphorylation. Les molécules les plus inductrices de cytopathies mitochondriales (d4T, ddI et AZT) doivent être évitées. L'utilisation de la lamivudine, l'emtricitabine et le ténofovir est possible sans majoration des toxicités ou diminution de l'efficacité du traitement de l'hépatite C. L'utilisation simultanée de l'abacavir et de la ribavirine est possible⁸⁴.

6-3 Médicaments de la substitution

La buprénorphine ne nécessite pas d'adaptation de dose, que ce soit avec le télaprévir ou le bocéprévir. La méthadone ne nécessite pas d'ajustement de dose avec le bocéprévir. Pour le télaprévir, la diminution de l'exposition à la méthadone peut être de 30-40%, mais la R-méthadone non liée, métabolite actif, est peu modifiée, ce qui ne nécessite pas d'adaptation de dose *a priori* mais peut justifier d'un suivi pharmacologique en cas d'effet clinique ressenti par le patient.

6-4 Autres médicaments hors antirétroviraux

Le bocéprévir et surtout le télaprévir ont une action inhibitrice forte sur la famille des cytochromes P450 qui constitue plus de 30% du cytochrome P450 total hépatique. Il en résulte des risques d'interactions avec d'autres médicaments métabolisés selon les mêmes voies avec quatre situations pharmacocliniques.

6-4-1 Effets des autres médicaments sur les deux inhibiteurs de protéase du VHC

6-4-1-1 **Induction** des CYP3A avec une baisse de la concentration plasmatique de l'inhibiteur de protéase du VHC et risque de perte d'efficacité thérapeutique et éventuellement de développement de mutants résistants. Les principaux inducteurs incriminés sont la rifampicine, la rifabutine et le millepertuis qui doivent être contre-indiqués. Pour d'autres inducteurs moins puissants comme la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital ou la dexaméthasone, le risque est moindre. Leur utilisation doit être évaluée par rapport au bénéfice apporté.

6-4-1-2. Certains médicaments sont des **inhibiteurs** compétitifs ou non compétitifs des CYP3A, ce qui va aboutir à une diminution du métabolisme du télaprévir et du bocéprévir, et exposer à un risque de surdosage pouvant favoriser les effets indésirables. Ces médicaments sont principalement des antifongiques au premier rang duquel le kétoconazole qui est contre-indiqué. Peuvent être également

impliqués d'autres antifongiques de la même famille, l'itraconazole, voriconazole et le posaconazole. Le pamplemousse, inhibiteur de CYP3A, doit être évité.

Pour d'autres médicaments comme les macrolides, l'effet inhibiteur est limité pour le télaprèvir et non significatif pour le bocéprèvir. On préférera l'utilisation de l'azithromycine à la clarithromycine.

6-4-2 Effets des inhibiteurs de protéase du VHC sur le métabolisme des autres médicaments

6-4-2-1 Un effet inhibiteur des inhibiteurs de protéase du VHC peut se traduire par un surdosage d'autres médicaments métabolisés par les mêmes voies avec des effets thérapeutiques accrus et/ou des effets indésirables.

Le risque est particulièrement net pour les médicaments ayant un index thérapeutique faible. Les anti-arythmiques de classe I et III sont particulièrement concernés: amiodarone, flécaïnide, propafénone, quinidine et bépridil, qui peuvent exposer à un allongement de l'espace Q-T et exposer à des risques de torsade de pointe. De la même façon, l'inhibition des dérivés de l'ergot de seigle (dihydroergotamine, ergotamine, etc) peut entraîner des risques graves. Les benzodiazépines telles que le midazolam par voie veineuse sont également contre-indiquées ainsi que d'autres médicaments comme le sildénafil (risque majoré d'hypotension et d'événements cardiaques) et le cisapride. En ce qui concerne les statines, la contre-indication est moins forte. Néanmoins, il n'est pas recommandé d'utiliser la simvastatine, l'atorvastatine et la lovastatine. D'autres médicaments subissent des effets moins importants tels que la lidocaïne, la digoxine, la warfarine ou des antihypertenseurs de la famille des anticalciques, ainsi que les immunosuppresseurs tels que la cyclosporine et le tacrolimus. Une surveillance accrue et des adaptations posologiques sont nécessaires.

6-4-2-2 Augmentation de l'élimination d'autres médicaments par les inhibiteurs de protéase du VHC aboutissant à une baisse de concentration plasmatique et d'efficacité: éthinylestradiol (attention au risque de baisse d'efficacité de la contraception orale), escitalopram, desipramine, zolpidem.

Enfin, il faut noter que pour certains médicaments il n'y a pas de nécessité de faire de modifications de dose *a priori* car il n'y a pas d'interaction significative, comme l'esoméprazole.

Propositions

Avant de débiter un traitement avec un inhibiteur de protéase du VHC chez un patient co-infecté, l'ensemble des médicaments utilisés doit être analysé.

- *Il est aussi nécessaire d'anticiper les interactions médicamenteuses avec les molécules qui pourraient être introduites en cours de trithérapies anti-VHC: antidépresseurs, anxiolytiques, hypnotiques, etc.*
- *Avec le télaprèvir : le ténofovir, l'emtricitabine, la lamivudine, le raltégravir, l'étravirine et la rilpivirine peuvent être utilisés sans adaptation de dose des antirétroviraux et du télaprèvir. L'association avec l'éfavirenz impose une augmentation de 50% de la posologie quotidienne de télaprèvir. Parmi les antiprotéases du VIH, seul l'atazanavir boosté peut être utilisé sans risque majoré d'échec thérapeutique, sous réserve d'une surveillance pharmacologique.*
- *Avec le bocéprèvir : le ténofovir, l'emtricitabine, la lamivudine et le raltégravir peuvent être utilisés sans adaptation de dose des antirétroviraux et des inhibiteurs de protéase du VHC. Parmi les antiprotéases du VIH, seul l'atazanavir boosté peut être utilisé sans risque majoré d'échec thérapeutique, sous réserve d'une surveillance pharmacologique.*
- *Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 sont strictement contre-indiqués au cours du traitement par les inhibiteurs de protéase du VHC : rifampicine, millepertuis.*
- *Le dosage pharmacologique des antirétroviraux et des inhibiteurs de protéase du VHC peut être utile, notamment en cas d'interactions médicamenteuses multiples ou lorsque les antirétroviraux nécessaires indispensables à la maîtrise de l'infection VIH ont de fortes interactions avec les inhibiteurs de protéases du VHC.*

- Les prescripteurs pourront s'aider de documents téléchargeables ou de bases de données en ligne actualisées, permettant d'anticiper les interactions médicamenteuses et de guider les choix thérapeutiques :

<http://www.hep-druginteractions.org>

<http://www.hiv-druginteractions.org>

<http://www.theriaque.org>

Tableau 5 : Modalités d'utilisation des antirétroviraux avec le télaprévir et le bocéprévir

	Bocéprévir	Télaprévir
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase du VIH	Ténofovir, emtricitabine, lamivudine, abacavir : pas d'adaptation Ne pas utiliser AZT, ddl, d4T.	
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase du VIH	Etravirine : doser ETR à S2	Efavirenz : majoration de 50% de la posologie journalière de TVR. Etravirine : pas d'adaptation Rilpivirine : pas d'adaptation
Inhibiteurs de la protéase du VIH	Atazanavir : doser ATV à S2	Atazanavir : doser ATV à S2
Inhibiteurs de l'intégrase	Raltégravir : pas d'adaptation	Raltégravir : pas d'adaptation
Maraviroc	Pas d'étude	Pas d'étude
Enfuvirtide	Pas d'interaction attendue	Pas d'interaction attendue

7-ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS

Il est important de noter que l'absorption du bocéprévir et du télaprévir est majorée de 65-70% lorsque ces traitements sont pris pendant les repas. Les posologies recommandées tiennent compte de cet effet et il est particulièrement important que ces molécules soient prises concomitamment à un apport calorique suffisant.

7-1 Observance

La posologie recommandée de bocéprévir est de 800mg toutes les 7-9 heures, ce qui correspond à 12 gélules de 200mg/jour à prendre avec de la nourriture ; celle de télaprévir recommandée par l'AMM est de 750 mg toutes les 8heures, ce qui correspond à 6 comprimés de 375 mg par jour à prendre avec de la nourriture.

La prise de télaprévir 1125 mg toutes les douze heures (2 prises/j) permet des taux de RVS similaires à 750 mg toutes les 8 heures (3 prises/j) quelque soit le génotype IL28B et le stade de fibrose hépatique, sans majoration des effets indésirables⁶⁹. Cette simplification peut favoriser une meilleure observance. Aucune donnée concernant ce schéma en cas de co-administration avec les antirétroviraux n'est néanmoins disponible début 2013.

La posologie de l'inhibiteur de protéase du VHC ne doit pas être réduite, au risque de favoriser l'émergence de souches résistantes et un échec thérapeutique.

Comme pour l'infection par le VIH, l'observance thérapeutique est donc un enjeu essentiel. Une analyse rétrospective des études de phase III du bocéprévir montre que le respect de la durée du traitement (>80%, <80%) influence significativement le taux de RVS⁶⁴. En revanche, l'oubli de quelques doses de bocéprévir ne semble pas avoir d'impact sur la RVS. De la même manière, si la

durée de traitement est respectée, le non-respect d'un intervalle de 7 à 9 heures entre 2 prises ne semble pas avoir d'influence sur la RVS. Ces données doivent être confirmées avec le télaprévir.

7-2 Education thérapeutique

L'éducation thérapeutique vise à aider les patients à acquérir ou à maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Au cours de l'infection par le VIH, les programmes d'éducation thérapeutique permettent une meilleure observance⁸⁵. Chez les patients avec une hépatite virale C chronique, mono-infectés par le VHC ou co-infectés VIH-VHC, l'éducation thérapeutique permet également d'améliorer l'observance, et a pour conséquence une augmentation de la RVS, notamment chez certains patients ayant des facteurs de mauvaise réponse virologique⁸⁶⁻⁸⁸.

Au cours du traitement d'une hépatite virale C chronique en trithérapie chez un patient traité par antirétroviral, le nombre de comprimés et la complexité des prises sur le nyctémère font craindre, davantage que chez les patients mono-infectés VIH ou VHC, le risque d'une observance imparfaite et/ou dissociée entre le traitement anti-VIH continu et le traitement anti-VHC un temps donné. Malgré l'absence d'étude spécifique dans cette population, la place de l'éducation thérapeutique paraît là particulièrement importante.

7-3 Prise en charge globale et coordonnée

La prise en charge des patients co-infectés VIH-VHC est multidisciplinaire et fait intervenir, psychiatre, addictologue, diététicienne, assistante sociale, personnel formé à l'éducation thérapeutique, en plus de l'hépatologue ou du spécialiste du VIH. Cette prise en charge multidisciplinaire doit être coordonnée en prenant le patient dans sa globalité. Les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP), sur le modèle de celles mises en place en oncologie, permettent l'établissement d'un programme de soins personnalisé réfléchi de manière globale, multidisciplinaire et coordonné.

Propositions

- *La posologie de l'inhibiteur de protéase du VHC ne doit jamais être diminuée.*
- *Il est impératif de respecter la durée du traitement anti-VHC de 48 semaines.*
- *L'administration du télaprévir en 2 prises semble possible sous réserve d'un dosage pharmacologique et d'une adaptation des doses des antiviraux du VIH et du VHC.*
- *L'éducation thérapeutique du patient vis-à-vis du VHC, qu'il soit ou non déjà suivi dans un programme dédié VIH, est fortement recommandée et doit être développée si besoin au niveau institutionnel.*
- *Les décisions thérapeutiques concernant le traitement de l'hépatite C devraient être discutées dans le cadre d'une RCP. Ces réunions doivent permettre notamment la discussion de la modification des antirétroviraux préalable au traitement de l'infection VHC et de la préservation de futurs traitements antirétroviraux.*

8-PERSPECTIVES

Ces recommandations présentent l'état de l'art début 2013 mais elles devraient rapidement évoluer dans les prochains mois,

- d'une part par l'arrivée d'inhibiteurs de protéase de deuxième génération dont deux (le faldaprévir et le siméprévir) ont déjà été testés en phase III en association avec le peg interféron et la ribavirine chez le patient co-infecté VIH/VHC, de génotype 1, avec des résultats présentés à la CROI 2013 montrant une efficacité similaire voir supérieure à celles du télaprévir et du bocéprévir (RVS12 de l'ordre de 80%) et l'avantage de pouvoir être utilisées en une prise quotidienne avec une bonne tolérance^{89,90}.

- d'autre part par l'arrivée de nombreux antiviraux non seulement inhibiteurs de protéase de deuxième génération (Danoprevir -boosté par le Ritonavir-, GS-9256, ABT-450 -boosté par le Ritonavir-, Vaniprevir -MK-7009-, MK-5172 et Asunaprevir) mais aussi inhibiteurs d'autres classes : inhibiteurs de la polymérase NS5B nucléos(t)idiques (sofosbuvir, méricitabine) ou non nucléos(t)idiques (ABT-333, VX-222, BI-207127, BMS-791325, ABT-072), inhibiteurs du complexe de réplication NS5A (daclatasvir, lédispavir, ABT-267...). Ces nouvelles molécules utilisées selon différentes combinaisons orales (avec ou sans ribavirine) chez le patient mono-infecté permettent d'ores et déjà de se passer d'interféron et de raccourcir de façon très significative la durée totale de traitement qui pourrait être prochainement de 12 semaines. Il n'existe par contre à l'heure actuelle aucun résultat chez le patient co-infecté VIH/VHC.

Nous n'avons pas aujourd'hui les réponses à toutes les questions, auxquelles les essais de phase III qui sont en cours devraient pouvoir apporter des éléments dans les prochains mois :

- Quels sont les facteurs pronostiques de la réponse antivirale chez les patients co-infectés et seront-ils les mêmes que chez les patients mono-infectés?
- Une réduction de la durée actuelle de traitement sera-t-elle possible selon ces facteurs prédictifs?
- Quel sera l'impact au long cours des éventuelles interactions entre inhibiteurs de protéase du VHC et antirétroviraux sur le contrôle de la charge virale VIH ?...

Même si la mise à disposition du télaprévir et du bocéprévir constitue une avancée importante, un certain nombre de patients ayant une indication de mise soustraitemment ne pourra en bénéficier du fait d'une infection par des génotypes non 1, d'une intolérance ou rare contre-indication au traitement par interféron, de facteurs de mauvais pronostic incluant la cirrhose ou une réponse nulle antérieure... Pour ces patients, l'arrivée très prochaine des nouveaux médicaments et de nouvelles combinaisons avec ou sans interféron est un espoir réel. Elle permettra de proposer des traitements plus efficaces et mieux tolérés, même si on ne sait pas s'ils permettront d'obtenir une RVS chez les patients qui en ont le plus besoin, c'est-à-dire en échec des traitements actuels (en particulier les répondeurs nuls et les cirrhotiques) dont nous ignorons s'il sera possible, à terme, de se passer d'interféron. A ces aspects d'efficacité, de tolérance, d'interactions médicamenteuses qui se posent déjà aujourd'hui avec les trithérapies « classiques », s'ajouteront à court terme les considérations sur les rapports coût/efficacité des stratégies proposées

9-REFERENCES

1. Leroy V, Serfaty L, Bourlière M, et al. Protease inhibitor-based triple therapy in chronic hepatitis C: guidelines by the French Association for the Study of the Liver. *Liver Int.* 2012;32(10):1477-1492.
2. Serpaggi J, Chaix M-L, Batisse D, et al. Sexually transmitted acute infection with a clustered genotype 4 hepatitis C virus in HIV-1-infected men and inefficacy of early antiviral therapy. *AIDS.* 2006;20(2):233-240.
3. Larsen C, Chaix M-L, Le Strat Y, et al. Gaining greater insight into HCV emergence in HIV-infected men who have sex with men: the HEPAIG Study. *PLoS ONE.* 2011;6(12):e29322.
4. Buffet-Janvresse C, Peigue-Lafeuille H, Benichou J, et al. HIV and HCV co-infection: situation at six French university hospitals in the year 2000. *J. Med. Virol.* 2003;69(1):7-17.
5. Cacoub P, Halfon P, Rosenthal E, et al. Care of hepatitis C virus infection in human immunodeficiency virus-infected patients: modifications in three consecutive large surveys between 2004 and 2009. *J. Hepatol.* 2010;53(2):230-237.
6. Poynard T, Mathurin P, Lai C-L, et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J. Hepatol.* 2003;38(3):257-265.
7. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology.* 1999;30(4):1054-1058.
8. Bonnard P, Lescure FX, Amiel C, et al. Documented rapid course of hepatic fibrosis between two biopsies in patients coinfecting by HIV and HCV despite high CD4 cell count. *J. Viral Hepat.* 2007;14(11):806-811.
9. Hunt PW. HIV and inflammation: mechanisms and consequences. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2012;9(2):139-147.
10. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med.* 2008;5(10):e203.
11. Nixon DE, Landay AL. Biomarkers of immune dysfunction in HIV. *Curr Opin HIV AIDS.* 2010;5(6):498-503.
12. Loko MA, Bani-Sadr F, Winnock M, et al. Impact of HAART exposure and associated lipodystrophy on advanced liver fibrosis in HIV/HCV-coinfecting patients. *J. Viral Hepat.* 2011;18(7):e307-314.
13. 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.* 2008;48(5):590-598.
14. Rosenthal E, Salmon D, Roussillon C, Et al. Liver related mortality in HIV-infected patients between 1995 and 2010. Results of the french national survey « ANRS EN20 » Mortalité/Mortavic 2010. *The International Liver Congress. 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2012). Barcelona, Spain. April 18-22, 2012. In J. Hepatol.* 2012;56(S1):S1-S614.
15. Rosenthal E, Salmon-Céron D, Lewden C, et al. Liver-related deaths in HIV-infected patients between 1995 and 2005 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network (Mortavic 2005 study in collaboration with the Mortalité 2005 survey, ANRS EN19). *HIV Med.* 2009;10(5):282-289.

16. Pambrun E, Winnock M, Loko M, et al. Mortality risk and causes of death in a cohort of HIV/HCV infected patients in France : ANRS C013 HEPAVIH. *22nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID 2012). London, UK. 31 March-3 April 2012.* 2012.
17. Morlat P, Roussillon C, Henard S, et al. Evolution of the Causes of Death among HIV+ Patients between 2000 and 2010: Results of the French National Survey « ANRS EN20 Mortalité 2010 ». *19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2012). Atlanta, WA, US. March 5-8, 2012.* 2012;Abstract 1130.
18. Bourcier V, Winnock M, Ait Ahmed M, et al. Primary liver cancer is more aggressive in HIV-HCV coinfection than in HCV infection. A prospective study (ANRS CO13 Hepavir and CO12 Cirvir). *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012;36(3):214-221.
19. Merchante N, Merino E, López-Aldeguer J, et al. Increasing Incidence of Hepatocellular Carcinoma in HIV-Infected Patients in Spain. *Clin. Infect. Dis.* 2013;56(1):143-150.
20. Salmon-Ceron D, Rosenthal E, Lewden C, et al. Emerging role of hepatocellular carcinoma among liver-related causes of deaths in HIV-infected patients: The French national Mortalité 2005 study. *J. Hepatol.* 2009;50(4):736-745.
21. Lanoy E, JP S, Ph B, et al. Cancers chez les adultes infectés par le VIH en France en 2006 : étude ONCOVIH. *BEH.* 2006;45:443-446.
22. Limketkai BN, Mehta SH, Sutcliffe CG, et al. Relationship of liver disease stage and antiviral therapy with liver-related events and death in adults coinfecting with HIV/HCV. *JAMA.* 2012;308(4):370-378.
23. Sogni P, Pambrun E, Loko M, et al. Non-invasive tests including FibroScan® have high negative predictive value for the risk of liver complications and liver-related death in unselected HIV/HCV-coinfecting patients: Results from the prospective ANRS CO13 HEPAVIH cohort. *The Liver Meeting. The 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2011). November 4-8, 2011. San Francisco, US. In Hepatology.* 2011;54(S1):32A-1513A.
24. Tuma P, Jarrin I, Del Amo J, et al. Survival of HIV-infected patients with compensated liver cirrhosis. *AIDS.* 2010;24(5):745-753.
25. Merchante N, Rivero-Juárez A, Téllez F, et al. Liver stiffness predicts clinical outcome in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfecting patients with compensated liver cirrhosis. *Hepatology.* 2012;56(1):228-238.
26. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martín PM, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology.* 2009;50(2):407-413.
27. Jiang W, Lederman MM, Hunt P, et al. Plasma levels of bacterial DNA correlate with immune activation and the magnitude of immune restoration in persons with antiretroviral-treated HIV infection. *J. Infect. Dis.* 2009;199(8):1177-1185.
28. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat. Med.* 2006;12(12):1365-1371.
29. Gonzalez VD, Falconer K, Blom KG, et al. High levels of chronic immune activation in the T-cell compartments of patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus type 1 and on highly active antiretroviral therapy are reverted by alpha interferon and ribavirin treatment. *J. Virol.* 2009;83(21):11407-11411.
30. Guzmán-Fulgencio M, Berenguer J, De Castro IF, et al. Sustained virological response to interferon- α plus ribavirin decreases inflammation and endothelial dysfunction markers in HIV/HCV co-infected patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011;66(3):645-649.

31. Appay V, Almeida JR, Sauce D, Autran B, Papagno L. Accelerated immune senescence and HIV-1 infection. *Exp. Gerontol.* 2007;42(5):432-437.
32. Tassiopoulos K, Landay A, Collier AC, et al. CD28-negative CD4+ and CD8+ T cells in antiretroviral therapy-naïve HIV-infected adults enrolled in adult clinical trials group studies. *J. Infect. Dis.* 2012;205(11):1730-1738.
33. Grivnenikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010;140(6):883-899.
34. Mehta SH, Thomas DL, Torbenson M, et al. The effect of antiretroviral therapy on liver disease among adults with HIV and hepatitis C coinfection. *Hepatology.* 2005;41(1):123-131.
35. Bräu N, Salvatore M, Ríos-Bedoya CF, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfecting patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J. Hepatol.* 2006;44(1):47-55.
36. Qurishi N, Kreuzberg C, Lüchters G, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet.* 2003;362(9397):1708-1713.
37. Körner C, Tolksdorf F, Riesner K, et al. Hepatitis C coinfection enhances sensitization of CD4(+) T-cells towards Fas-induced apoptosis in viraemic and HAART-controlled HIV-1-positive patients. *Antivir. Ther. (Lond.).* 2011;16(7):1047-1055.
38. Resino S, Sánchez-Conde M, Berenguer J. Coinfection by human immunodeficiency virus and hepatitis C virus: noninvasive assessment and staging of fibrosis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2012;25(5):564-569.
39. Sánchez-Conde M, Montes Ramírez ML, Bellón Cano JM, et al. Impact of liver steatosis on the correlation between liver stiffness and fibrosis measured by transient elastography in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *J. Viral Hepat.* 2011;18(7):e278-283.
40. Degos F, Perez P, Roche B, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J. Hepatol.* 2010;53(6):1013-1021.
41. Bani-Sadr F, Lapidus N, Bedossa P, et al. Progression of fibrosis in HIV and hepatitis C virus-coinfecting patients treated with interferon plus ribavirin-based therapy: analysis of risk factors. *Clin. Infect. Dis.* 2008;46(5):768-774.
42. Berenguer J, Rodríguez E, Miralles P, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces non-liver-related mortality in patients coinfecting with HIV and Hepatitis C virus. *Clin. Infect. Dis.* 2012;55(5):728-736.
43. Branch AD, Van Natta ML, Vachon M-L, et al. Mortality in hepatitis C virus-infected patients with a diagnosis of AIDS in the era of combination antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2012;55(1):137-144.
44. Salmon D, Lacombe K, Pambrun E, et al. Sustained virological response and occurrence of end stage liver disease event (ESLD) in HIV/HCV-related cirrhosis, ANRS C013 HEPAVIH cohort. *The Liver Meeting. The 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2012). November 9-13, 2012. Boston, US. In Hepatology.* 2012;56(S1):191A-1144A.
45. Kemmer N, Hua L, Andersen JW, et al. Health-related quality of life in subjects with HCV/HIV coinfection: results from ACTG 5178 study. *J. Viral Hepat.* 2012;19(11):792-800.
46. SulKowski MS, Kenneth E, Sherman K, et al. Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin in HCV/HIV Co-infected Patients: SVR24 Final Study Results. *The Liver Meeting. The*

63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2012). November 9-13, 2012. Boston, US. In *Hepatology*. 2012;56(S1):191A-1144A.

47. Sulkowski MS, Pol S, Cooper C, et al. Boceprevir + Pegylated Interferon + Ribavirin for the Treatment of HCV/HIV-co-infected Patients: End of Treatment (Week-48) Interim Results. *19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2012)*. Atlanta, WA, US. March 5-8, 2012. 2012;Abstract 47.

48. Anon. *Rapport 2010 sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH sous la direction du Pr. Patrick Yéni*. La documentation française; 2010.

49. Fartoux L, Chazouillères O, Wendum D, et al. Impact of steatosis on progression of fibrosis in patients with mild hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41(1):82-87.

50. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N. Engl. J. Med.* 2009;361(6):580-593.

51. Saadoun D, Delluc A, Piette JC, Cacoub P. Treatment of hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(1):23-28.

52. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(25):2405-2416.

53. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(13):1195-1206.

54. Poordad F, Bronowicki J-P, Gordon SC, et al. IL28B polymorphisms predicts virological response in patients with hepatitis C genotype 1 treated with boceprevir combination therapy. *The International Liver Congress. 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2012)*. Barcelona, Spain. April 18-22, 2012. In *J. Hepatol*. 2012;56(S2):S1-S614.

55. Sherman KE, Shire NJ, Rouster SD, et al. Viral kinetics in hepatitis C or hepatitis C/human immunodeficiency virus-infected patients. *Gastroenterology*. 2005;128(2):313- 327.

56. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*. 2010;376(9742):705-716.

57. Pearlman B, Ehleben C. Hepatitis C virus (HCV) genotype 1 (G1) infection with low viral load (LVL) and rapid virologic response (RVR) to peginterferon and ribavirin (PEG/RBV) can be treated without a protease inhibitor (PI), irrespective of IL-28B status or patient ethnicity. *The Liver Meeting. The 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2012)*. November 9-13, 2012. Boston, US. In *Hepatology*. 2012;56(S1):191A-1144A.

58. Poynard T, Colombo M, Bruix J, et al. Peginterferon alfa-2b and Ribavirin: Effective in Patients With Hepatitis C Who Failed Interferon alfa/Ribavirin Therapy. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1618-1628.e2.

59. Núñez M, Miralles C, Berdún 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*. 2007;23(8):972-982.

60. Chevaliez S, Hézode C, Soulier A, et al. High-dose pegylated interferon- α and ribavirin in nonresponder hepatitis C patients and relationship with IL-28B genotype (SYREN trial). *Gastroenterology*. 2011;141(1):119-127.

61. Bonnard P, Dominguez S, Driss H, et al. Enhanced treatment of hepatitis C in HIV co-infected patients with peg interferon 2a 360 microg/w and weight-adjusted ribavirin high dose and

hematological growth factors in non responders patients to a first well conducted anti-HCV treatment; results of the ANRS HC 20 ETOC study. *The Liver Meeting. The 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2012). November 9-13, 2012. Boston, US. In Hepatology. 2012;56(S1):191A-1144A.*

62. Cotte L, Braun J, Lascoux-Combe C, et al. High early virological response with telaprevir-pegylated interferon ribavirin in treatment experienced hepatitis C virus genotype 1/HIV coinfecting patients: ANRS HC26 TelapreVIH Study. *20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2013). Atlanta, GA, US. 2013;Abstract 36.*

63. Poizot-Martin I, Belissant E, Piroth L, et al. ANRS-HC27 BocepreVIH Interim analysis: high early virologic responses with boceprevir +pegylated interferon +rivavirin in hepatitis C virus/HIV coinfecting patients with previous failure to pegylated interferon + ribavirin. *20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2013). Atlanta, GA, US. 2013;Abstract 37.*

64. Hezode C, Dorival C, Zoulim F, et al. Safety and efficacy of telaprevir or boceprevir in combination with peginterferonalpha/ribavirin, in 455 cirrhotic non responders. Week 16 analysis of the French early access program (ANRS CO20-CUPIC) in real-life setting. *The Liver Meeting. The 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2012). November 9-13, 2012. Boston, US. In Hepatology. 2012;56(S1):191A-1144A.*

65. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N. Engl. J. Med. 2011;364(25):2417-2428.*

66. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med. 2011;364(13):1207-1217.*

67. Bronowicki J-P, Davis MN, Flamm SL, et al. Sustained virologic response (SVR) in prior peginterferon/ribavirin (PR) treatment failures after retreatment with boceprevir (BOC) + PR: PROVIDE Study Interim Results. *The International Liver Congress. 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2012). Barcelona, Spain. April 18-22, 2012. In J. Hepatol. 2012;56(S2):S1-S614.*

68. Berg T, Andreone P, Pol S, et al. Predictors of virologic response with telaprevir-based combination treatment in HCV genotype 1-infected patients with prior peg-ifn/ribavirin failure : post-hoc analysis of the phase III REALIZE study. *The International Liver Congress. 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2012). Barcelona, Spain. April 18-22, 2012. In J. Hepatol. 2012;56(S2):S1-S614.*

69. Pol S, Aersens J, Zeuzem S, et al. Similar SVR rates in IL28b CC, CT or TT prior relapser, partial or null-responder patients treated with telaprevir/peg-IFN/ribavirin : retrospective analysis of the REALIZE study. *The International Liver Congress 2011. 46th annual meeting of the European Association for the Study of the liver (EASL 2011). Berlin, Germany. 30 March-3 April 2011. In J. Hepatol. 2011;54(S1):S1-S594.*

70. Buti M, Agarwal K, Horsmans Y, Et al. Optimize trial: non inferiority of twice daily telaprevir versus administration every eight hours in treatment naïve, genotype 1 HCV-infected patients. *The Liver Meeting. The 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2012). November 9-13, 2012. Boston, US. In Hepatology. 2012;56(S1):191A-1144A.*

71. Wedemeyer H, Jensen DM, Godofsky E, et al. Recommendations for standardized nomenclature and definitions of viral response in trials of hepatitis C virus investigational agents. *Hepatology. 2012;56(6):2398-2403.*

72. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med. 2011;365(11):1014-1024.*

73. Poordad F, Bronowicki J-P, Gordon SC, et al. Factors that predict response of patients with hepatitis C virus infection to boceprevir. *Gastroenterology. 2012;143(3):608-618.e1-5.*

74. Jacobson IM, Marcellin P, Zeuzem S, et al. Refinement of stopping rules during treatment of hepatitis C genotype 1 infection with boceprevir and peginterferon/ribavirin. *Hepatology*. 2012;56(2):567-575.
75. Jacobson I, Bartels D, Gritz L, et al. Futility rules in telaprevir combination treatment. *The International Liver Congress. 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2012). Barcelona, Spain. April 18-22, 2012. In J. Hepatol.* 2012;56(S2):S1-S614.
76. Halfon P, Locarnini S. Hepatitis C virus resistance to protease inhibitors. *J. Hepatol.* 2011;55(1):192-206.
77. Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, et al. Anemia during treatment with peginterferon Alfa-2b/ribavirin and boceprevir: Analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. *Hepatology*. 2013;57(3):974-984.
78. Gordon S, Lawitz E, Bacon BR, et al. Adherence to assigned dosing regimen and sustained virologic response among hepatitis C genotype 1 treatment naïve and pegribavirin treatment-failures treated with boceprevir plus peg-IFN alfa 2b/ribavirin. *The International Liver Congress 2011. 46th annual meeting of the European Association for the Study of the liver (EASL 2011). Berlin, Germany. 30 March-3 April 2011. In J. Hepatol.* 2011;54(S1):S1-S594.
79. Reddy KR, Shiffman ML, Morgan TR, et al. Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007;5(1):124-129.
80. Sulkowski MS, Reddy R, Afdhal N, et al. Anemia had no effect on efficacy outcomes in treatment-naïve patients who received telaprevir-based regimen in the ADVANCE and ILLUMINATE phase 3 studies. *The International Liver Congress 2011. 46th annual meeting of the European Association for the Study of the liver (EASL 2011). Berlin, Germany. 30 March-3 April 2011. In J. Hepatol.* 2011;54(S1):S1-S594.
81. Poordad F, Lawitz E, Afdhal N. A randomized trial comparing ribavirin dose reduction versus erythropoietin for anemia management in previously untreated patients with chronic hepatitis C receiving boceprevir plus peginterferon/ribavirin. *The International Liver Congress. 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2012). Barcelona, Spain. April 18-22, 2012. In J. Hepatol.* 2012;56(S2):S1-S614.
82. FDA. *Drug Safety Communication: serious skin reactions after combination treatment with the hepatitis C drug Incivek (telaprevir), peginterferon, and ribavirin.* 2012.
83. Cacoub P, Bourlière M, Lübke J, et al. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: patient management in the era of direct-acting antivirals. *J. Hepatol.* 2012;56(2):455-463.
84. Solas C, Pambrun E, Winnock M, et al. Ribavirin and abacavir drug interaction in HIV-HCV coinfecting patients: fact or fiction? *AIDS*. 2012;26(17):2193- 2199.
85. Pradier C, Bentz L, Spire B, et al. Efficacy of an educational and counseling intervention on adherence to highly active antiretroviral therapy: French prospective controlled study. *HIV Clin Trials*. 2003;4(2):121-131.
86. Cacoub P, Ouzan D, Melin P, et al. Patient education improves adherence to peg-interferon and ribavirin in chronic genotype 2 or 3 hepatitis C virus infection: a prospective, real-life, observational study. *World J. Gastroenterol.* 2008;14(40):6195-6203.
87. Marcellin P, Chousterman M, Fontanges T, et al. Adherence to treatment and quality of life during hepatitis C therapy: a prospective, real-life, observational study. *Liver Int.* 2011;31(4):516-524.

88. Larrey D, Salse A, Ribard D, et al. Education by a nurse increases response of patients with chronic hepatitis C to therapy with peginterferon- α 2a and ribavirin. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011;9(9):781-785.

89. Dieterich D, Rockstroh J, Orkin O, et al. Simprevir with Pegylated Interferon/Ribavirin in Patients co-infected with hepatitis C virus and HIV-1: week -24 interim analysis of TMC435-C212 study. *20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2013). Atlanta, GA, US.* 2013;Abstract 154LB.

90. Dieterich D, Soriano V, Nelson M, et al. StartVerso 4: high rates of early virologic response in hepatitis C virus genotype 1/HIV coinfecting patients treated with faldaprevir + pegylated interferon and ribavirin. *20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2013). Atlanta, GA, US.* 2013;Abstract 40LB.

10. ANNEXES

10- 1 Programme de la Journée Scientifique du 29 novembre 2012

- **Epidémiologie**•Caroline Semaille
 - **Evaluation et évolution de l'hépatopathie dans la co-infection**• Philippe Sogni
 - **Hépto-toxicité des antirétroviraux en 2012**• Dominique Larrey
 - **Molécules anti VHC avec AMM dans la monoinfection et la coinfection**•Vincent Leroy - Marc-Antoine Valantin
 - **Molécules en développement**
 - **Nouvelles cibles**• Philippe Halfon
 - **Aspects pharmacologiques**• Caroline Solas
 - **Applications cliniques** • Jean-Pierre Bronowicki
 - **Faut-il adapter à la co-infection les recommandations de l'AFEF ?** Tables rondes
- Chez les malades Naïfs de traitement**
 Modérateurs : Georges-Philippe Pageaux et Isabelle Poizot-Martin
 Orateurs : Yasdan Yazdanpanah (Pour) et Vincent Mallet (Contre)
- Chez les malades en échec de traitement antérieur**
 Modérateurs : François Bailly et Stanislas Pol
 Orateurs : Philippe Bonnard (Pour) et Jean-Charles Duclos Vallée (Contre)
- Dans la surveillance virologique du traitement par trithérapie**
 Modérateurs : Philippe HALFON et Patrice Cacoub
 Orateurs : Stéphanie Dominguez (Pour) et Jacques Izopet (Contre)
- Gestion des effets secondaires, interactions médicamenteuses, le suivi de l'observance thérapeutique,**
 Modérateur : Cédric Arvieux
 Orateurs : Nicolas Dupin et Anne Gervais
- Perspectives**• Jean-François Delfraissy

10 -2 Comité d'Organisation et de Rédaction et Comité de Relecture

Comité 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

10-3 Membres des conseils d'administration des sociétés organisatrices

SPILF

Christian RABAUD (Président), France ROBLOT, Rémy GAUZIT, Serge ALFANDARI, Emmanuelle VARON, Bernard GARO, Agnès RICHE, Eric BONNET, Fabrice BRUNEEL, Bernard CASTAN, Christian CHIDIAC, Robert COHEN, Diane DESCAMPS, Thanh DOCO-LECOMPTE, Benoît GUERY, Vincent JARLIER, Anne-Geneviève MARCELIN, Jean-Michel MOLINA, Céline PULCINI, Dominique SALMON CERON, Eric SENNEVILLE, Jean-Paul STAHL, Pierre TATTEVIN.

SFLS

BILLAUD Eric (Président), PIALOUX Gilles (Vice-Président), ACHART DELICOURT Valérie, LECLERCQ Pascale, ADAM Karine, ARSAC Philippe, MAITRE Marie-Françoise, MAY Thierry, ARVIEUX Cédric, MOREAU Jacques, CABIE André, CEINOS Roser, CERTAIN Agnès, CHAPALAIN Jacques, DAILLOUX Jean François, DELLAMONICA Pierre, DUBALLET Maïté, ECOBICHON Jean-Luc, FERNANDEZ Sandra, GHOSN Jade, KLEIN Bertrand, KUKER Olivia, LACOSTE Denis, PEYRAMOND Dominique, PHALIP LE BESNERAIS Josiane, PHILIBERT Patrick, POLESEL Jean-Marc, PRAZUCK Thierry, PUGLIESE Pascal, PUGLIESE Sylvia, REY David, ROZENBAUM Willy, SIMON Anne, TCHAMGOUE Serge, THEVENY Aline TROCME Nadine.

AFEF

Paul CALES (Président), Georges-Philippe PAGEAUX (Secrétaire), Olivier ROSMORDUC (Trésorier), Denis CASTAING, Jean DUBUISSON, Thierry FONTANGES, Valérie PARADIS, Arnaud PAUWELS, Victor de LEDINGHEN, Vincent LEROY, Jessica ZUCMAN-ROSSI.

SNFMI

Loïc GUILLEVIN (Président), Philippe MORLAT, Catherine VEYSSIER-BELOT, Pierre-Jean WEILLER, Hervé LEVESQUE, Bernard GOICHOT, Jean-Marc ZIZA, Frédéric LECOMTE, Philippe ARLET, Olivier AUMAITRE, Loïk GEFFRAY, Patrice CACOUB, Pascal CATHEBRAS, Jean-Dominique DE KORWIN, Jean-Pierre DUCROIX, Jean-Gabriel FUZIBET, Bernard GROSOBOIS, Louis-Pierre JENOUDET, Pierre KIEFFER, Eric OZIOL, Thomas PAPO, Olivier POURRAT, Daniel SERENI, Jacques VENOT, Gilles DEFUENTES, Guillaume GERI, Mohamed HAMIDOU, Jacques POUCHOT.

10-4 Conflits d'intérêts

Cédric Arvieux
Membre de board : Gilead
Membre de conseil scientifique : BMS
Intervenant rémunéré : ViiVHealthcare

François Bailly
Congrès, membre de board, orateur : BMS, Gilead, Janssen, MSD, Roche

Philippe Bonnard
Membre de board, d'un conseil scientifique, investigateur d'essai ou intervenant pour un laboratoire pharmaceutique : BMS, Gilead, Janssen, MSD, Roche

Marc Bourlière
Membre de Board : Schering-plough, Merck, Janssen, Gilead, Boehringer Ingelheim, BMS, Novartis, Roche, Abbott, GSK
Speakers : Roche, Schering Plough, Merck, Janssen, BMS, GSK, Gilead.

Jean-Pierre Bronowicki
BMS, Boehringer-Ingelheim, Gilead, Janssen, MSD, Novartis

Patrice Cacoub
Janssen, Gilead, Merck, Roche, Schering-Plough, Servier, Vifor

Stéphanie Dominguez

Congrès, membre de board, orateur : BMS, Gilead, Janssen, MSD, Abbott, ViiV Healthcare

Nicolas Dupin

Membre de board : Janssen, Boehringer-Ingelheim

Intervenant: Janssen

Anne Gervais

Dons association : Roche, Merck

Co-investigateur étude clinique : BMS, Abbott

Philippe Halfon

Intervenant : Roche, MSD, Janssen-Cilag

Membre de board : Genoscience, Medgenics, Biolinerx

Jacques Izopet

Membre de board: Cepheid, NewGen, Roche Diagnostics, ViiV Healthcare

Orateur : Gilead, BMS, GlaxoSmithKline, MSD, Abbott, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Tibotec, ViiV Healthcare, Luminex, Roche Diagnostics

Investigateur : Roche, Pfizer

Karine Lacombe

Membre de board, congrès : Gilead, BMS, Roche, Janssen, MSD, Abbott

Dominique Larrey

Absence de conflits d'intérêts

Vincent Leroy

MSD, Janssen

Vincent Mallet

Membre de boards français et internationaux, workshop, consulting : Gilead, BMS, MSD, Roche, Janssen, Novartis, Pfizer, Abbott

Co-investigateur d'études cliniques : BMS, Roche, MSD, BoehringerIngelheim, Tibotec, Vertex, Abbott

Georges-Philippe Pageaux (Secrétaire de l'AFEF)

Membre de board : Astellas, Roche

Conférences : Astellas, BMS, Gilead, Roche, Merck-Schering

Compte-rendu de congrès : Roche

Dons association : Astellas, Novartis, Roche

Financements congrès : Roche, Gilead

Gilles Pialoux

Membre de board, d'un conseil scientifique, investigateur d'essai, rédacteur (brochures, BD) ou intervenant: Abbott, Boehringer-Ingelheim, BMS, GSK, Gilead, Sanofi-Aventis, MSD, Roche, Nephrotec, Tibotec, ViiVHealthcare

Lionel Piroth

Orateur; :BMS, GSK, Viiv Healthcare, MSD, Roche, Pfizer, Janssen-Cilag, Abbott, Gilead

Membre de board : Gilead, MSD, Janssen-Cilag

Co-investigateur dans des études cliniques : Boehringer-Ingelheim, MSD, Roche, Abbott, Janssen-Cilag, Gilead

Isabelle Poizot-Martin

Membre de board :Tibotec/Janssen, BMS, Abbott, MSD

Orateur : Roche, Merck, BMS, ViivHealthcare, BoehringerIngelheim, Gilead

Financement de congrès: BMS, Viivhealthcare, Roche, Gilead, MSD

Stanislas Pol

Membre de Board : BMS, BoehringerIngelheim, Janssen Cilag, Gilead, Roche, MSD, Sanofi, Abbott
 Orateur : GSK, BMS, Boehringer-Ingelheim, Janssen Cilag, Gilead, Roche, Schering-Plough
 Bourses: BMS, Gilead, Roche, MSD

Christian Rabaud

Groupes de travail, travaux scientifiques : Gilead, Janssen, BMS, Sanofi-Pasteur, MSD, Cellestis, Bencton Dickinson, Abbott

Congrès, conférences, colloques : Astellas, Thermo Scientific Biomarkers, BMS, Gilead, Sanofi, ViiV Healthcare, MSD, GSK, P&P, Boehringer-Ingelheim, Univadis, GSK Vaccins, Pfizer, Aventis Pasteur, Abbott

Dons association : Astellas, Gilead, Novartis, Abbott, BMS, Sanofi Pasteur, Sanofi Aventis, ViiV Healthcare, Janssen Cilag, MSD, Pfizer, Roche, GSK Vaccins, Astra Zeneca, Mobile Health, Cellestis, Vitalaire, Schering Plough, Studio Santé, Airinspace, Baxter, Bayer Santé, Boehringer, Cepheid, Elsevier Masson, Groupe Initiative pour la santé Generimed, Homeperf, Ingen Biosciences, Inverness Medical, LVL Médical, Nephrotek, Novartis Pharma, Sanofi Pasteur MSD

Marie-Pierre Ripault

Absence de conflits d'intérêts

Eric Rosenthal

Membre de board : BMS, Gilead, MSD

Orateur : BMS, Gilead, MSD, ViiV Healthcare, Roche

Dominique Salmon

Membre de board, orateur, compte-rendu de congrès : Janssen, MSD, BMS, ViiV Healthcare

Subvention de recherche: Roche, BMS, Janssen

Investigateur ou co-investigateur dans des études cliniques : Gilead, BMS, MSD, Roche, Abbott, Janssen, ViiV Healthcare

Financementde congrès : Roche, Gilead, MSD, Janssen, Abbott

Caroline Semaille

Absence de conflits d'intérêts

Philippe Sogni

Membre de boards français, workshop ou invitations à des congrès : Gilead, BMS, MSD, Roche, Janssen

Co-investigateur dans des études cliniques : BMS, Roche, MSD, BoehringerIngelheim, Tibotec, Vertex, Abbott

Caroline SOLAS

Membre de boards : MSD, Gilead

Orateur et invitation congrès : Gilead, Roche, MSD, BMS, Abbott, Janssen, ViiV Healthcare

Marc-Antoine Valantin

Invitations à des congrès et orateur: Tibotec, Gilead, BMS, MSD

Membre de boards régionaux : Gilead, BMS

YazdanYazdanpanah

Membre de board : Abbott, BMS, BoehringerIngelheim, Gilead, MSD, Tibotec, ViiVHealthcare

Orateur : BMS, Tibotec, Gilead, MSD, ViiVHealthcare

Société organisatrice : Quadrature santé