

Co infection VIH-VHC

Cas clinique et mise au point

Nadia BEN LASFAR

Faculté de médecine de Sousse
Service des Maladies infectieuses
CHU Farhat Hached Sousse

Pr. Ag. Naïla HANNACHI

Faculté de médecine de Sousse
Service de Virologie
CHU Farhat Hached Sousse

Première Rencontre en Infectiologie
Hammamet - 13 Novembre 2015

Est-ce que la population VIH/VHC est une population particulière ?

1- Oui

2- Non

Cas clinique

- Monsieur AM âgé de 35 ans (poids = 76 kg)
- Ancien UDIV non substitué
- OH = 0
- Dépistage : Sérologie VIH+ Sérologie VHC+
- Sérologie VHB –
- TPHA, VDRL négatifs
- CD4: 600/mm³ (25%) ; ARN VIH = 5500 cp/ml
- ARN-VHC = 900 000 UI/ml ; Génotype 4

Cas clinique

- Quels examens complémentaires demandez-vous à ce patient ?

1- Bilan hépatique

2- NFS

3- Bilan lipidique

4- Echographie abdominale

5- Evaluation de la fibrose hépatique

Cas clinique

- Quels examens complémentaires demandez-vous à ce patient ?

1- Bilan hépatique

2- NFS

3- Bilan lipidique

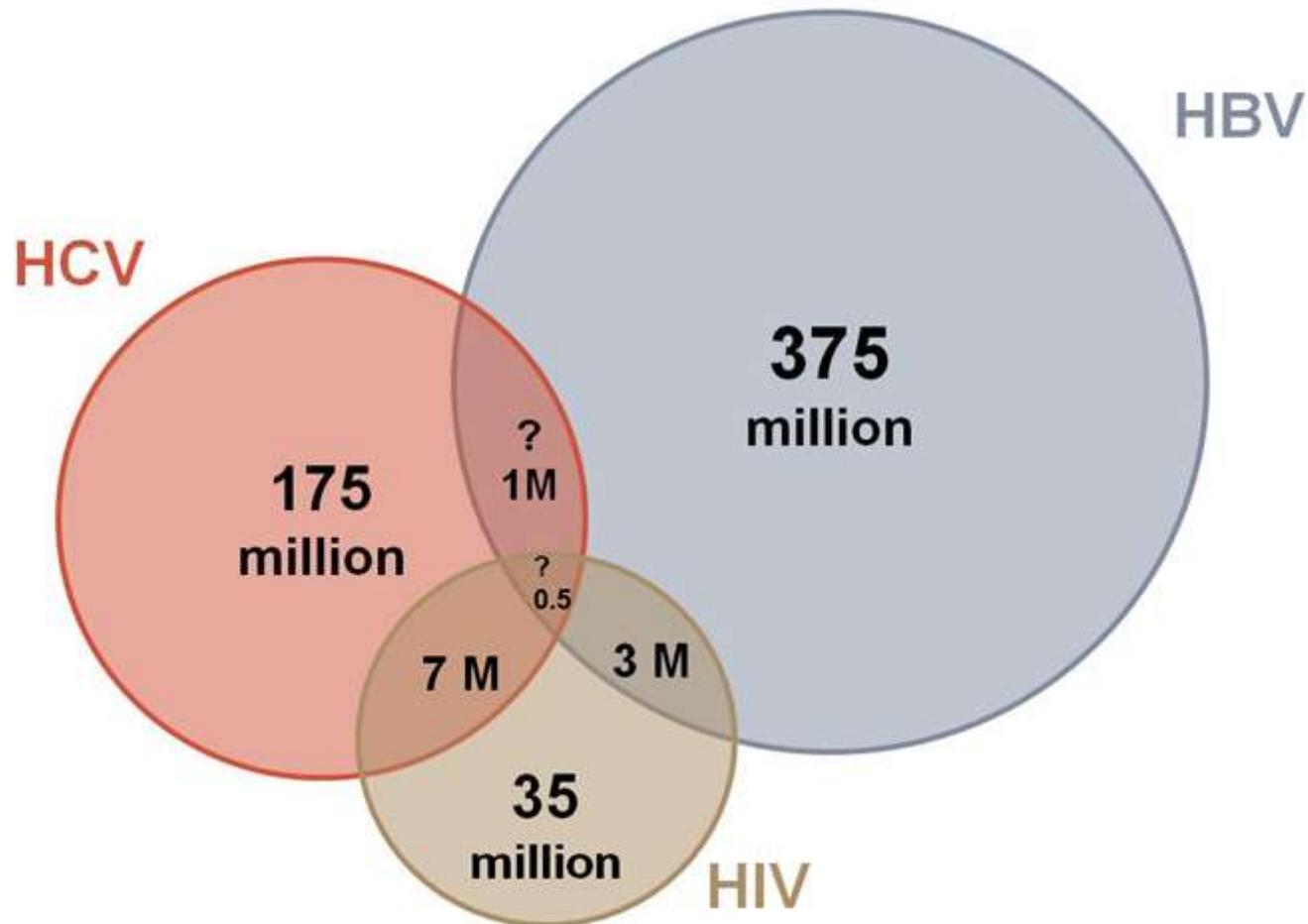
4- Echographie abdominale

5- Evaluation de la fibrose hépatique

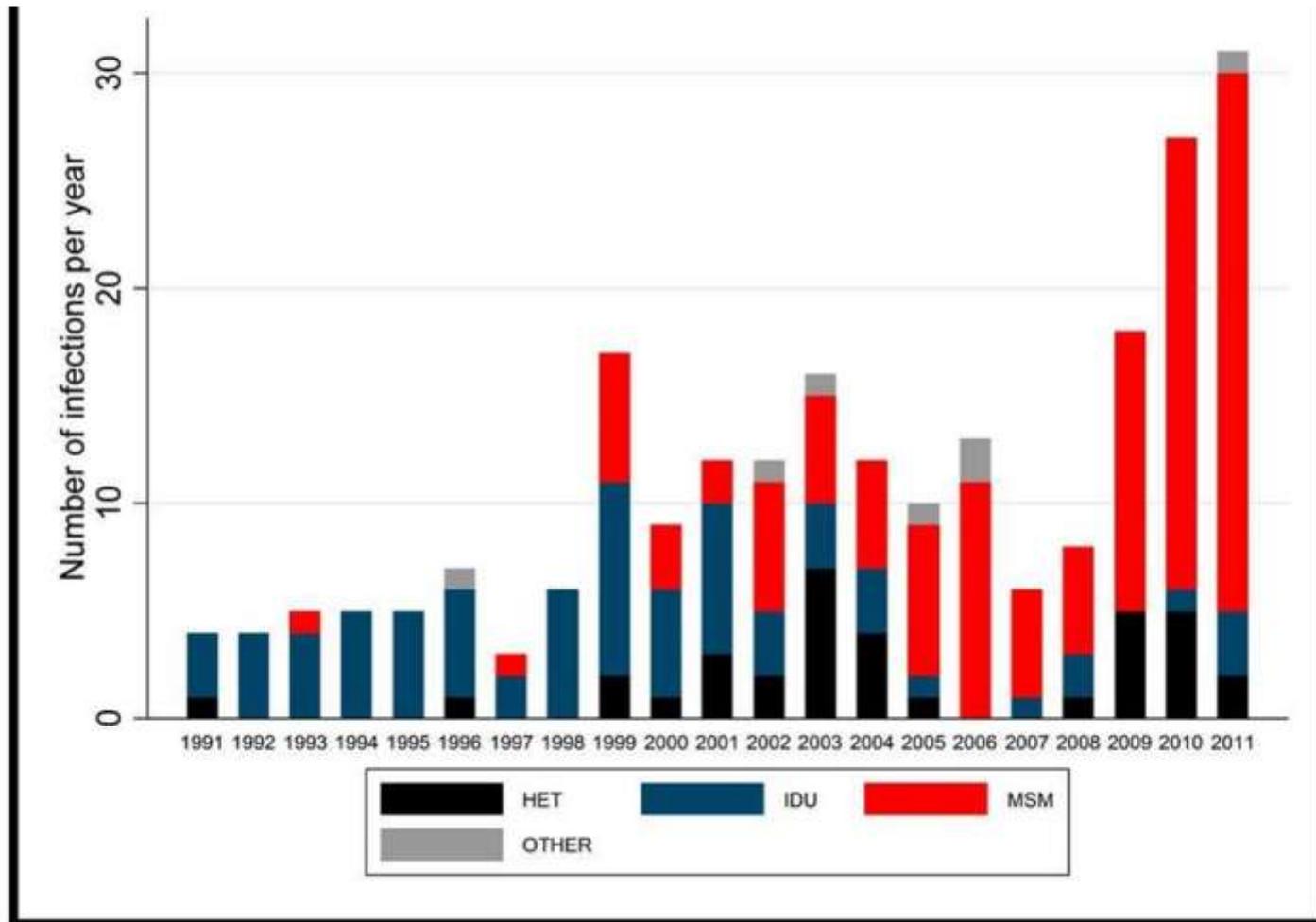
Cas clinique

- NFS normale
- TP normal
- Transaminases normales
- Echographie abdominale normale

Environ 10 M de VIH sont coinfectés par l'hépatite virale B/C



VIH/VHC : une épidémie en transition



En Tunisie,

- 26-40% HIV sont coinfectés VHC
- Ce patient est génotype 4, quel génotype est prépondérant en Tunisie ?

1. 1a
2. 1b
3. 2
4. 3
5. 4

Kilani B. Tunisie Médicale 2007;85(2):121-3.

Maaref F. Pathologie Biologie 2011;59(4):213-6.

Fatima A. Plos one 2015 Mar 24;10(3):e0121873.

En Tunisie,

- 26-40% HIV sont coinfectés VHC
- Ce patient est génotype 4, quel génotype est prépondérant en Tunisie ?

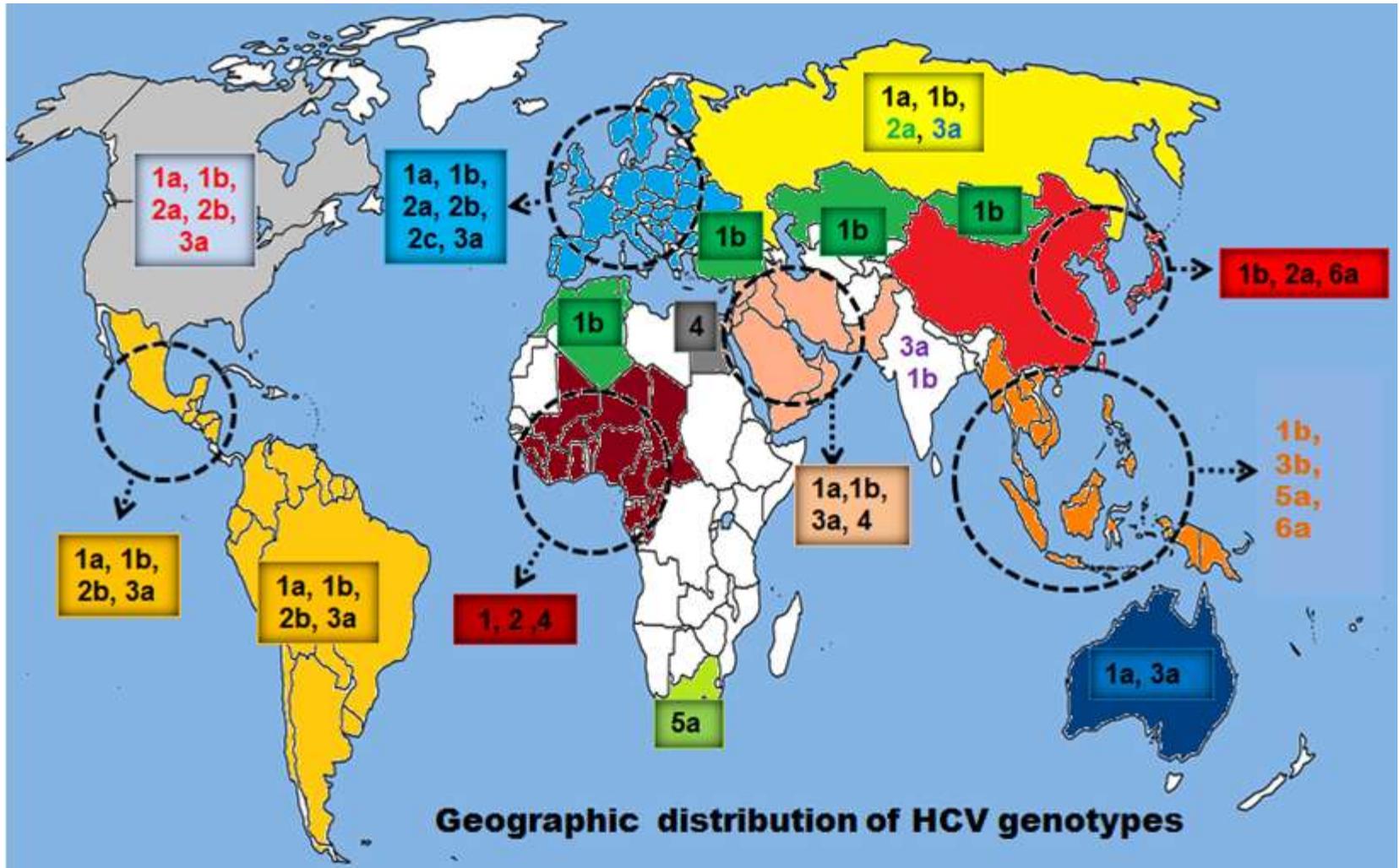
1. 1a
2. 1b
3. 2
4. 3
5. 4

Kilani B. Tunisie Médicale 2007;85(2):121-3.

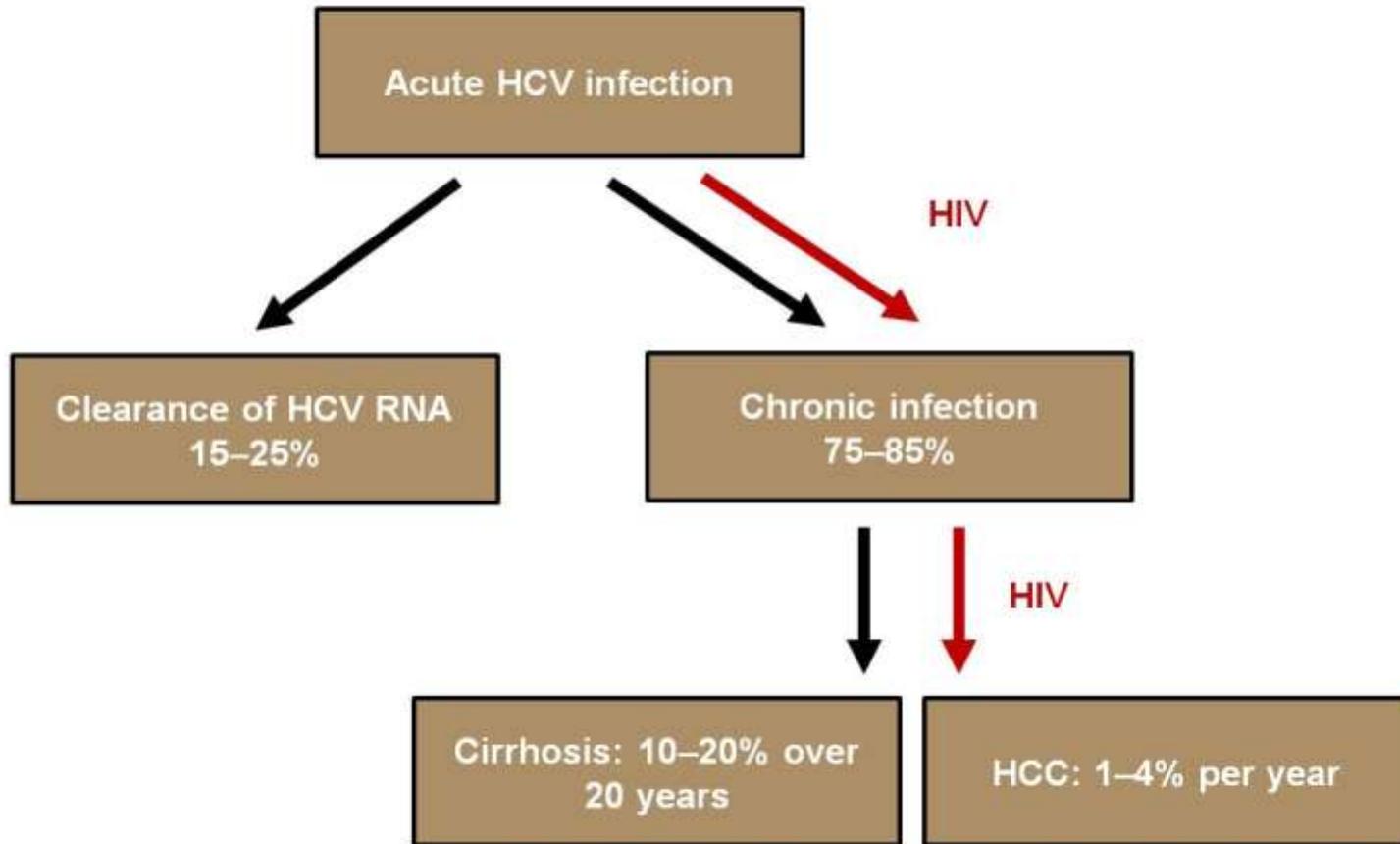
Maaref F. Pathologie Biologie 2011;59(4):213-6.

Fatima A. Plos one 2015 Mar 24;10(3):e0121873.

Génotypes du VHC dans le monde



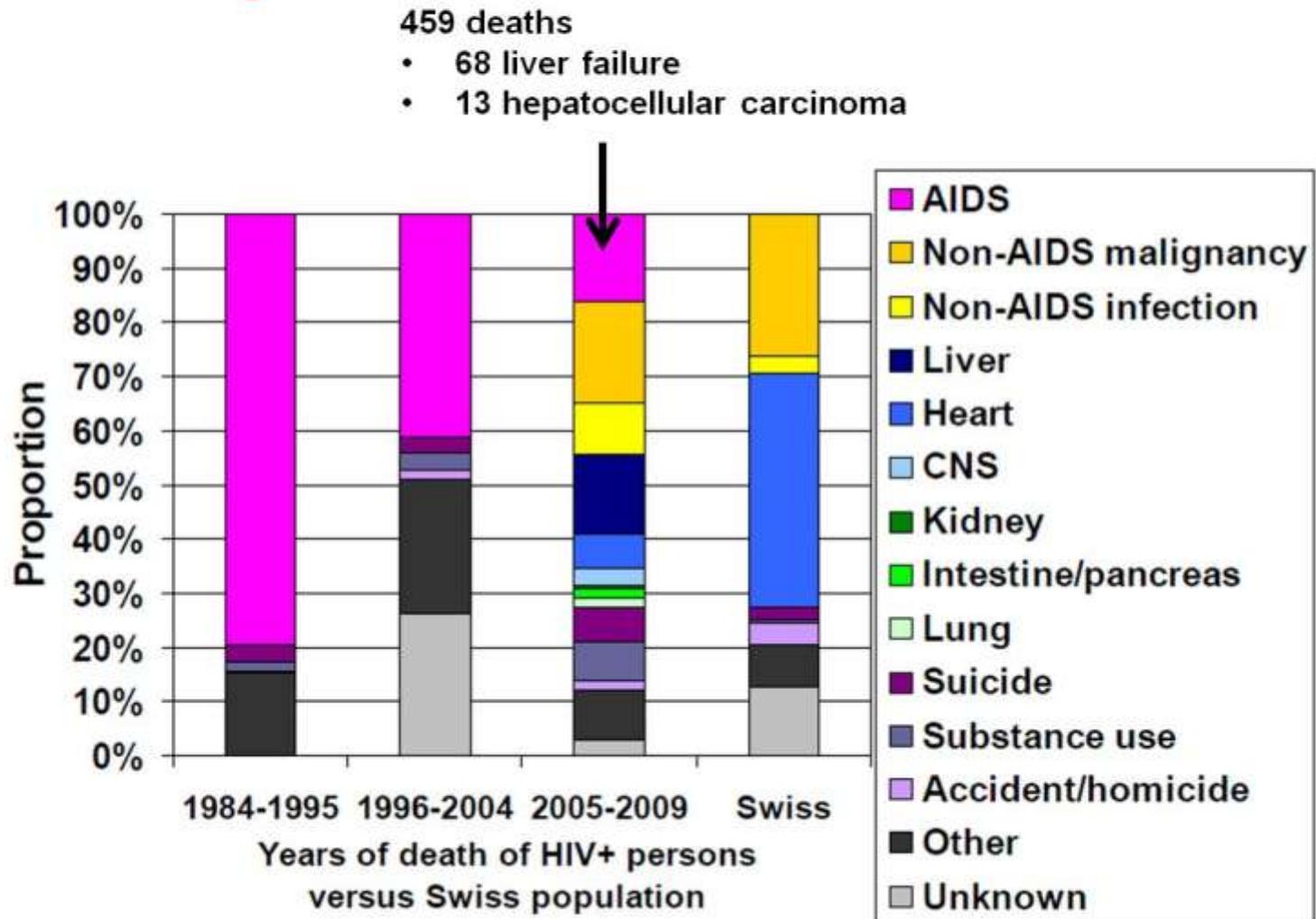
HIV/HCV : complication dans les 2 sens



HIV/HCV : complication dans les 2 sens

HCV proteins	Effect on HIV replication
NS3/NS4A	<p>It interacts with HIV-1 Vpu promoting HIV transcription. Vpu facilitates degradation of NS3/4A and nuclear transfer of NS3 which can activate HIV-1 transcription [36].</p> <p>It restricts HIV-1 transcription and modulates viral replication in a hepatoma cell line through a repression before accumulation of threshold levels of Tat protein [63].</p>
Core	<p>It downregulates HIV LTR activity, in presence of high TNF-α level [3].</p> <p>It activates the TRAF pathway interacting with HIV-1 Nef, activating the NF-κB pathway via TRAF2, TRAF5, and TRAF6 pathways, and enhancing HIV-1 replication in macrophages [64].</p> <p>It induces HIV-1 reactivation in U1 cells through TNF-α and IL-6 [12].</p>
HIV proteins	Effect on HCV replication
gp120	It enhances HCV replication in a CXCR4 or CCR5 engagement-dependent manner [9–11, 31, 34–36, 38–40, 65].
Rev	It increases gene expression of HCV by binding to the first internal loop (IIIb) of 5'-Untranslated Region and sites IRES of HCV RNA [42].
Tat	It activates HCV replication by upregulating IP-10 [47].
Nef	It exerts stimulatory effects on HCV replication, modifying the size and numbers of lipid droplets, increasing ROS, and, possibly, accelerating progression of liver disease [51–53].
Vpr	It enhances activity of 5'-Untranslated Region of HCV through stimulation of TATA box in the miR-122 promoter, upregulating miR-122 expression [55, 59, 60].

VIH/VHC : changement des causes de mortalité



Bilan initial de l'hépatite C chez le VIH +

- **Interrogatoire** : ancienneté présumée de contamination du VHC, quantification journalière d'OH, tabac et cannabis, les prises médicamenteuses.
- **Examen complet à la recherche de** : signes de cirrhose/HTP/IHC, sd métabolique associé, MEH de cryoglobulinémie.
- **Bilan biologique** : BH, NFS, TP, sérologie VHB, VHA, AFP, bilan lipidique, glycémie.
- ARN VHC, ARN VIH, génotype VHC
- **Imagerie** : échographie abdominale, FOGD si cirrhose.
- **Evaluation de la fibrose hépatique.**

Diagnostic sérologique

- Quelle technique sérologique utilisée pour le VIH ?



- Peut-on avoir de faux négatifs ?



- Une sérologie VHC peut-elle être négative chez un patient ayant le virus ?

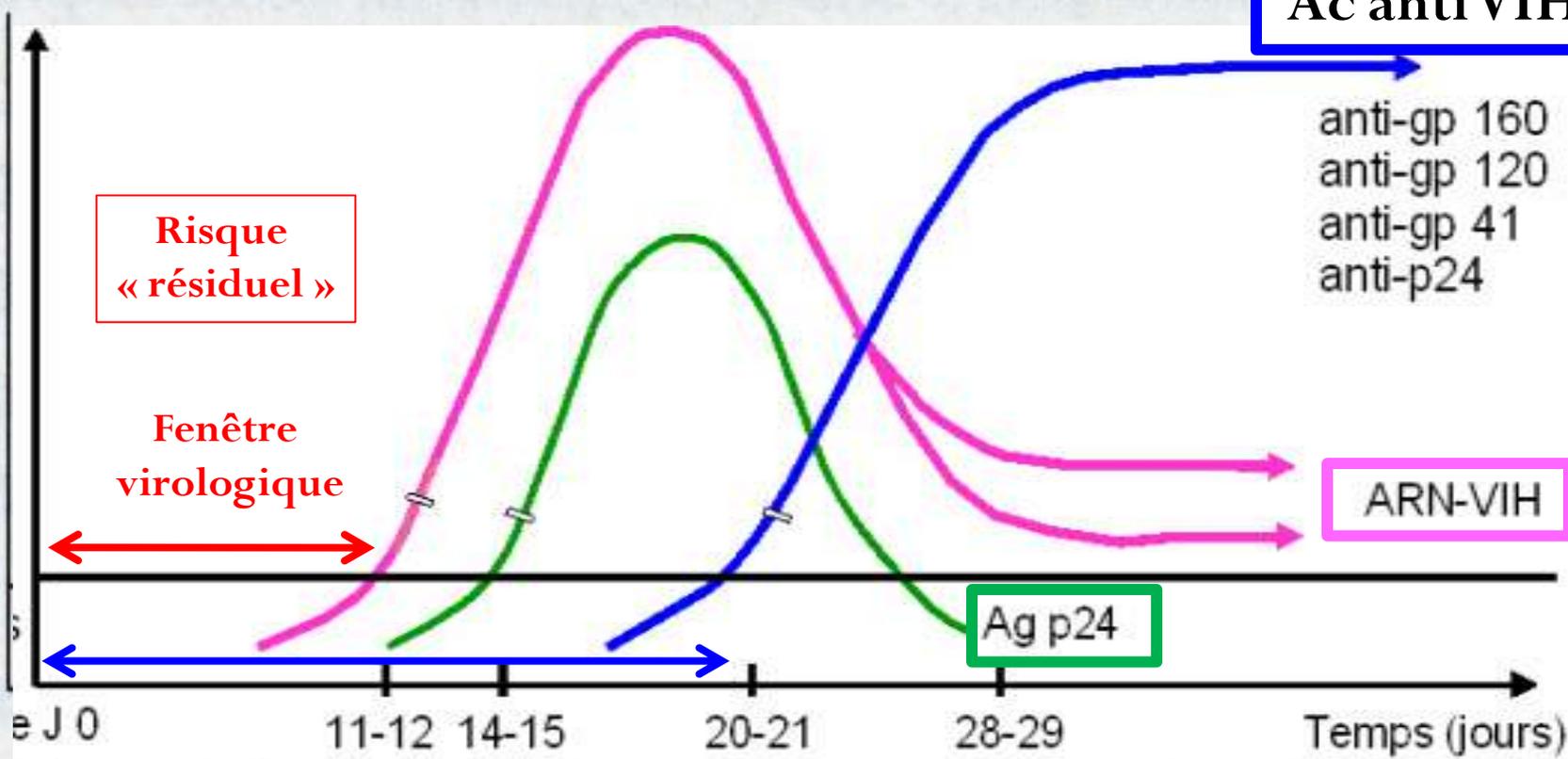


Diagnostic sérologique

- Quelle technique sérologique utilisée pour le VIH ?
 - Technique ELISA combinée des anti-VIH-1, VIH-2 et antigène p24 (4^{ème} génération)
- Peut-on avoir des faux négatifs ?
 - Oui : Fenêtre sérologique +++
- Une sérologie VHC peut-elle être négative chez un patient ayant le virus ?
 - Oui : fenêtre sérologique, CD4 bas, VHC occulte

VIH : Sérologie / virologie

Taux des marqueurs



Contage Infectiosité 0

Fenêtre sérologique : ELISA négatif

Anticorps détectés en western-blot

Contexte suspect / AES :
sérologie J0 - M1 - M3

ADN proviral

Dr N. Hannachi

Diagnostic virologique

→ Dépistage / contexte évocateur

→ Prélèvement : Sang

Diagnostic indirect

Ac anti VHC : ELISA

Immunoblot (+/-)

Diagnostic direct → Marqueurs de réplication

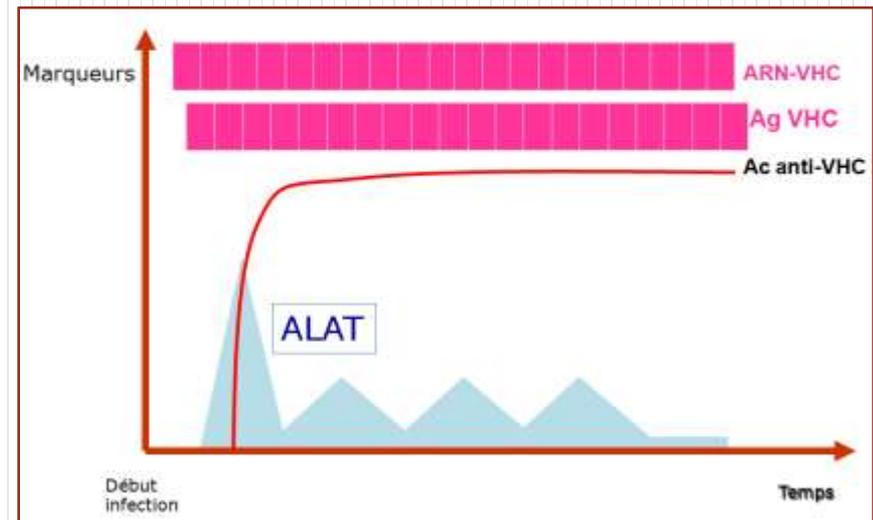
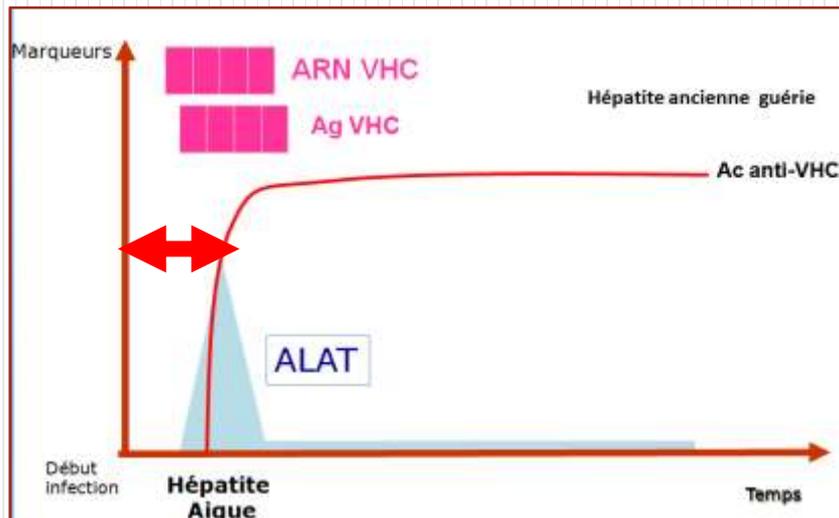
• Ag VHC

• **Biologie moléculaire :**

- **Test qualitatif** de détection de l'ARN (sérologie douteuse, NN)

- **Charge virale: intérêt Thérapeutique++++**

- **Génotypage : intérêt Thérapeutique+++++**



Si Négatif, contexte suspect(AES...)
Refaire la sérologie++++ (AES:J0-M1-M3)

Quelle technique utiliser pour quantifier l'ARN VHC ?

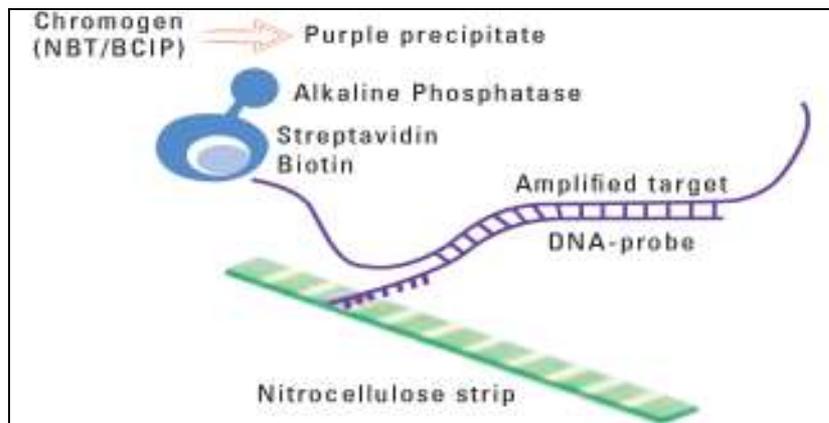
	<i>artus</i>	CTM v1	CTM v2	HPS	RealTime	Versant
Manufacturer	Qiagen	Roche	Roche	Roche	Abbott	Siemens
Reference standard	Acrometrix	1st WHO	2nd WHO	2nd WHO	2nd WHO	3rd WHO
Input volume (mL)	1.0	0.85	0.5	0.5	0.5	0.5
Target region	5'-UTR					
LLOQ (IU/mL)	67.6	43	15	25	12	15
LOD (IU/mL)	36.2	15	15	-9.3-16.1	12	15

Quelle technique utiliser pour quantifier l'ARN VHC ?

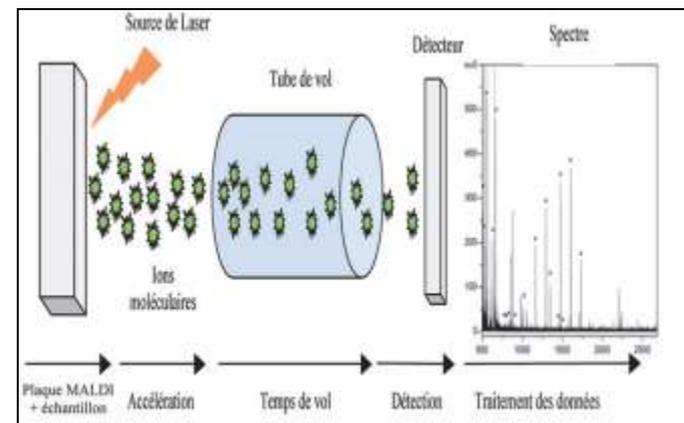
	Recommendations	EASL 2014	Versant
Manufacture	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-HCV antibodies are the first line diagnostic test for HCV infection (Recommendation A1) • In the case of suspected acute hepatitis C or in immunocompromised patients, HCV RNA testing should be part of the initial evaluation (Recommendation A1) • If anti-HCV antibodies are detected, HCV RNA should be determined by a sensitive molecular method (Recommendation A1) • Anti-HCV positive, HCV-RNA negative individuals should be retested for HCV RNA 3 months later to confirm true convalescence (Recommendation A1) 		Siemens
Reference			3rd WHO
Input volume			0.5
Target region			
LLOQ (IU/ml)			15
LOD (IU/ml)			15

Quelle technique utiliser pour le génotypage du VHC ?

- Séquençage core/E1 ou NS5B
- PCR/ HYBRIDATION SCHEMA LIPA
- PCR TEMP REEL amorce spécifique (Abbott molecular)



Principe d'hybridation inverse



Technique MALDI-TOF

Evaluation de la fibrose hépatique

Tests sanguins



Fibroscan



PBF



Cas clinique

- Que demandez-vous pour évaluer la fibrose hépatique ?
 - 1- Fibrotest
 - 2- Fibroscan
 - 3- Fibrotest et Fibroscan
 - 4- PBF

Cas clinique

- Que demandez-vous pour évaluer la fibrose hépatique ?

1- Fibrotest

2- Fibroscan

3- Fibrotest et Fibroscan

4- PBF

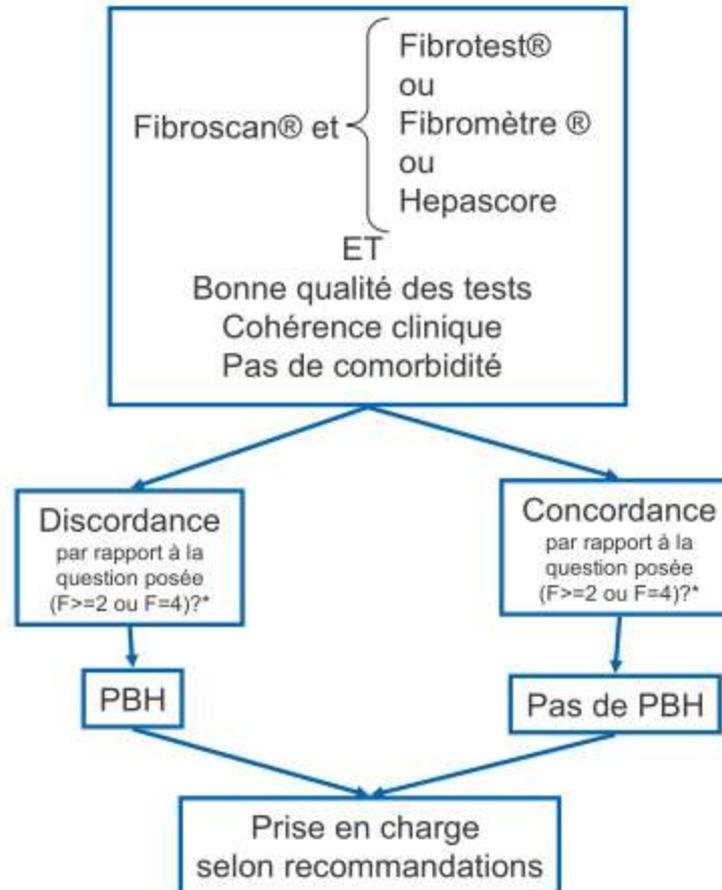
Performance diagnostique des examens d'évaluation de la fibrose hépatique

Test	Fibrose (Metavir)	Seuil utilisé	VPP	VPN	AUROC [95 % CI]
FibroTest®	≥ F2	0,49	83 %	35 %	0.64 [0.58; 0.70]
	F4	0,75	32 %	97 %	0.81 [0.76; 0.85]
FibroMetre®	≥ F2	0,50	80 %	41 %	0.70 [0.64; 0.76]
	F4	-	-	-	0.84 [0.78; 0.88]
Hepascore	≥ F2	0,50	82 %	39 %	0.69 [0.63; 0.74]
	F4	0,84	18 %	98 %	0.83 [0.78; 0.88]
FibroScan® (élastométrie impulsionnelle hépatique)	≥ F2	7,0 kPa	70 %	81 %	0.93 [0.85-1.00]
	F4	14,5 kPa	88 %	96 %	0.97 [0.94; 1.00]

Limites des examens d'évaluation de la fibrose hépatique

Méthode d'évaluation	Facteurs limitant l'interprétation
Fibroscan®	IMC > 28 kg/m ² (sauf si utilisation d'une sonde XL) ou < 19 kg/m ² Sur les résultats, IQR/MDH > 0,3, témoin d'une variabilité excessive Hépatite aiguë Grossesse
Fibrotest®* Fibromètre® Hépascore	Laboratoire n'utilisant pas des méthodes de dosage standardisées avec les laboratoires de référence des tests Syndrome ou maladie inflammatoire Sepsis Hémolyse, maladie de Gilbert, atazanavir, indinavir Cholestase extra-hépatique, hépatite médicamenteuse Hépatite aiguë
PBH	Taille biopsie < 15 mm Nombre espaces portes < 10

Evaluation de la fibrose hépatique des patients coinfectés VIH/VHC



Cas clinique

- PBF : A1 F2 selon le score de Métavir
- Faut-il instaurer un traitement anti-VHC ?

1- Oui

2- Non

Cas clinique

- PBF : A1 F2 selon le score de Métavir
- Faut-il instaurer un traitement anti-VHC ?

1- Oui

2- Non

EASL : Priorité de traitement - Recommandations

Treatment priority	Patient group
Treatment is indicated	All treatment-naïve (TN) and treatment-experienced (TE) patients with compensated and decompensated liver disease
Treatment should be prioritised	<ul style="list-style-type: none"> • Patients with significant fibrosis (F3) or cirrhosis (F4), including decompensated cirrhosis • Patients with HIV co-infection • Patients with HBV co-infection • Patients with an indication for liver transplantation • Patients with HCV recurrence after liver transplantation • Patients with clinically significant extra-hepatic manifestations • Patients with debilitating fatigue • Individuals at risk of transmitting HCV (active injection drug users, men who have sex with men with high-risk sexual practices, women of child-bearing age who wish to get pregnant, haemodialysis patients, incarcerated individuals)
Treatment is justified	Patients with moderate fibrosis (F2)
Treatment can be deferred	Patients with no or mild disease (F0–F1) and none of the above-mentioned extra-hepatic manifestations
Treatment is not recommended	Patients with limited life expectancy due to non-liver-related co-morbidities

Classification METAVIR et indications thérapeutiques

Stade de fibrose		Grade d'activité (nécrose)			
		Nulle	Minime	Modérée	Sévère
Pas de fibrose	F0	A0	A1	A2	A3
Fibrose portale	F1	A0	A1	A2	A3
Quelques septa	F2	A0	A1	A2	A3
Nombreux septa	F3	A0	A1	A2	A3
Cirrhose	F4	A0	A1	A2	A3

Cas clinique

- Faut-il instaurer un traitement ARV ?

1- OUI

2- NON

Cas clinique

- Faut-il instaurer un traitement ARV ?

1- OUI

2- NON

Co infection VIH/VHC

Instauration du traitement ARV

Indications d'initiation du traitement ARV

Infection VIH stade B ou C

Néphropathie liée au VIH

Âge > 50 ans

Risque cardiovasculaire élevé

Coinfection VIH/VHC-VHB

Partenaire sérodiscordant

CD4 < 500/mm³

Co infection VIH/VHC

Instauration du traitement ARV

- Le traitement par les ARV diminue la progression de la fibrose hépatique.
- Le traitement ARV est prioritaire et doit-êre initié avant le traitement anti-VHC.
- L'instauration du traitement ARV ne doit pas être retardée afin d'obtenir une CVP-VIH indétectable avant le début du traitement anti-VHC. (Forte recommandation grade B)

Trithérapie antirétrovirale

Recommandations tunisiennes de pratique clinique 2013

Cas clinique

- Concernant le traitement, quelles propositions sont justes ?

- 1- Eviter l'AZT avec INF+RBV à cause de la toxicité hématologique
- 2- Les effets secondaires neuropsychiques sont majorés par l'association INF + EFV
- 3- L'abacavir diminue les concentrations intracellulaires de l'INF
- 4- L'atazanavir est contre-indiqué en cas d'hépatite virale à cause de l'hyperbilirubinémie

Cas clinique

- Concernant le traitement, quelles propositions sont justes ?

- 1- Eviter l'AZT avec INF+RBV à cause de la toxicité hématologique
- 2- Les effets secondaires neuropsychiques sont majorés par l'association INF + EFV
- 3- L'abacavir diminue les concentrations intracellulaires de l'INF
- 4- L'atazanavir est contre-indiqué en cas d'hépatite virale à cause de l'hyperbilirubinémie

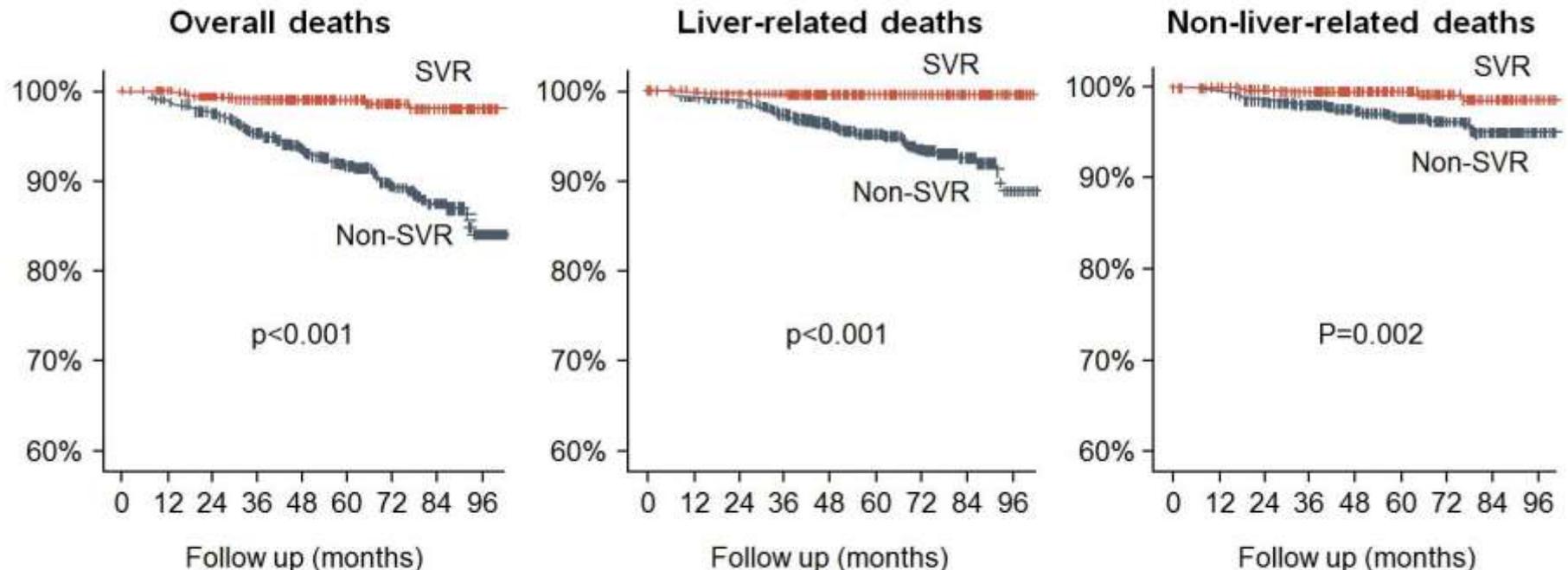
Objectifs du traitement VHC

2014

Recommendations

- The goal of therapy is to eradicate HCV infection to prevent hepatic cirrhosis, decompensation of cirrhosis, HCC, and death. The endpoint of therapy is undetectable HCV RNA in a sensitive assay (<15 IU/ml) 12 and 24 weeks after the end of treatment (i.e. an SVR) (**Recommendation A1**)
- In patients with cirrhosis, HCV eradication reduces the rate of decompensation and will reduce, albeit not abolish, the risk of HCC. In these patients surveillance for HCC should be continued (**Recommendation A1**)

VIH/VHC : le succès thérapeutique du VHC réduit la mortalité

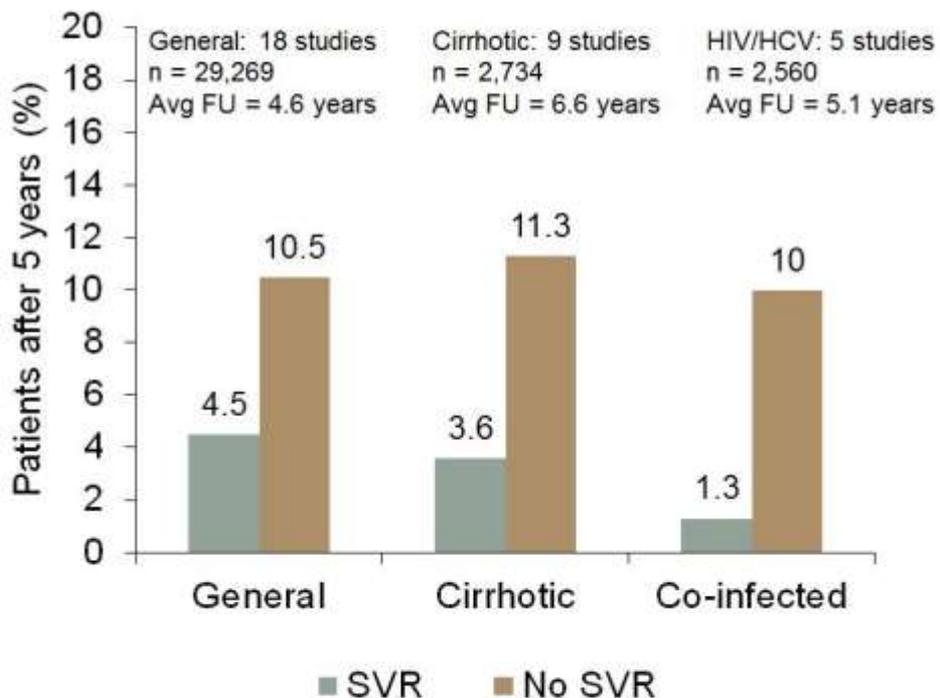


- Observational cohort study including 1599 consecutive HIV/HCV co-infected patients treated with IFN + RBV between 2000 and 2008 in 19 centres in Spain
- Eradication of HCV after therapy with IFN + RBV in HIV/HCV co-infected patients was associated with a reduction in liver-related events, and a reduction in HIV progression and mortality not related to liver disease

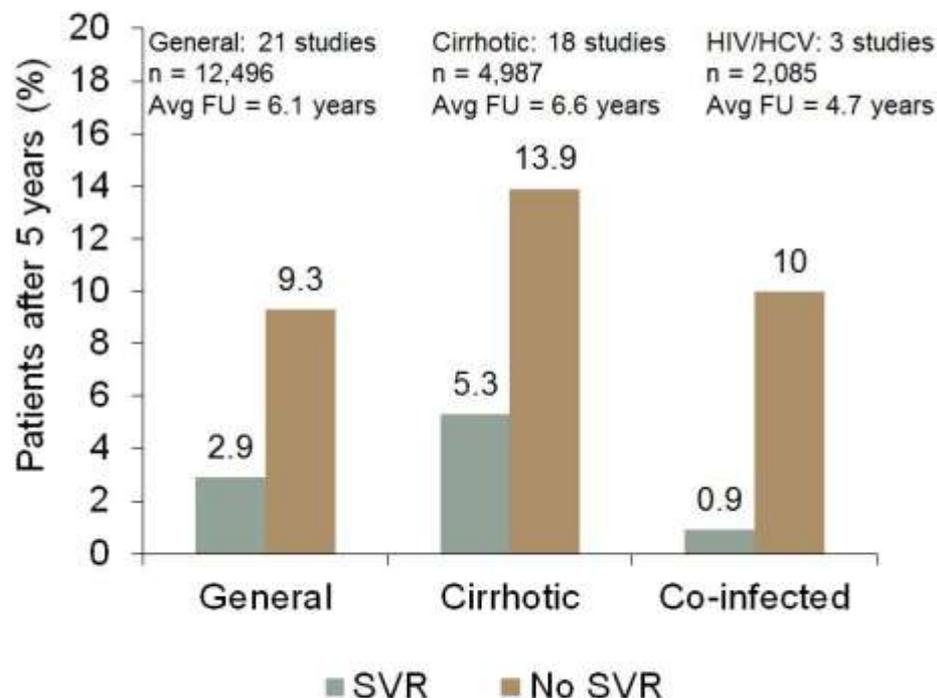
Effet de la SVR sur le risque de décès et le CHC

Meta-analysis of 129 studies in 34,563 HCV infection

5-year risk of death (all-cause) by SVR



5-year risk of HCC by SVR



Cas clinique

- Quel schéma thérapeutique pour le VHC ?

1- INF peg 180 $\mu\text{g}/\text{sem}$ + RBV 1200 mg/sem x 24 sem

2- INF peg 180 $\mu\text{g}/\text{sem}$ + RBV 1000 mg/sem x 48 sem

3- INF peg 180 $\mu\text{g}/\text{sem}$ + RBV 1200 mg/sem x 72 sem

4- INF peg 180 $\mu\text{g}/\text{sem}$ + RBV 1200 mg/sem x 48 sem

5- Les nouveaux AAD

Cas clinique

- Quel schéma thérapeutique pour le VHC ?

1- INF peg 180 $\mu\text{g}/\text{sem}$ + RBV 1200 mg/sem x 24 sem

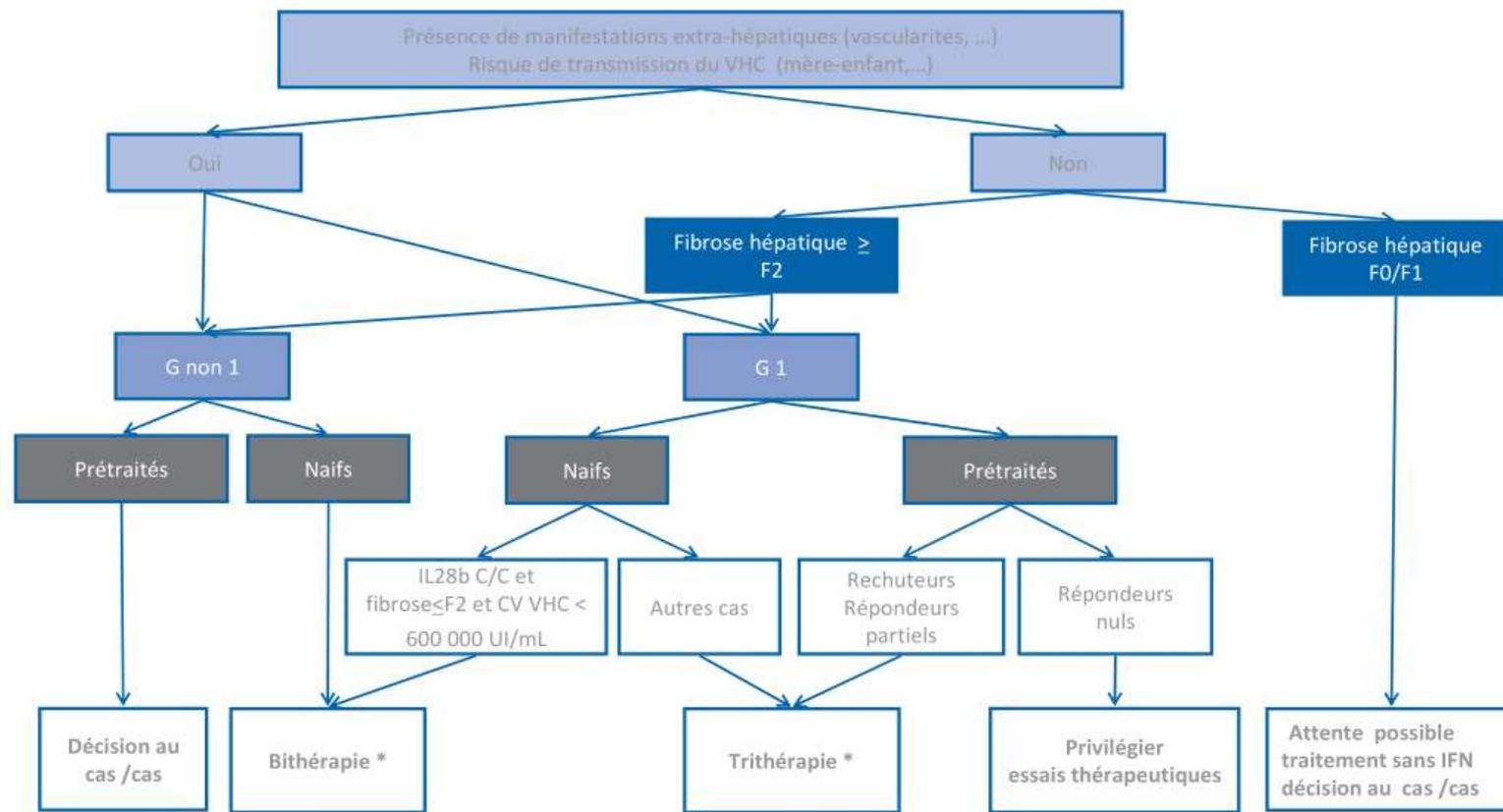
2- INF peg 180 $\mu\text{g}/\text{sem}$ + RBV 1000 mg/sem x 48 sem

3- INF peg 180 $\mu\text{g}/\text{sem}$ + RBV 1200 mg/sem x 72 sem

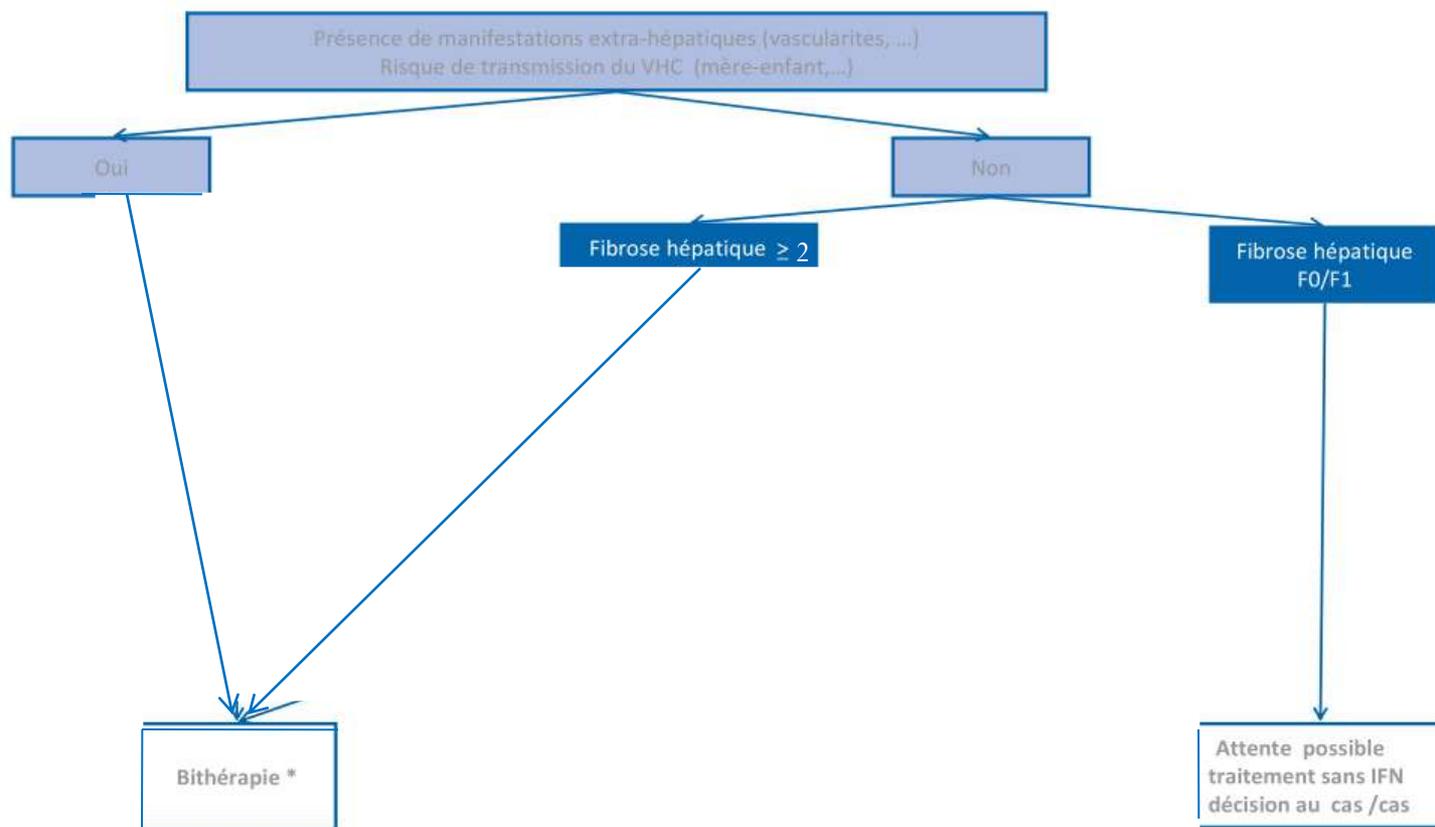
4- INF peg 180 $\mu\text{g}/\text{sem}$ + RBV 1200 mg/sem x 48 sem

5- Les nouveaux AAD

Indications thérapeutiques pour le traitement des hépatites chroniques C chez les patients coinfectés par le VIH



Indications thérapeutiques pour le traitement des hépatites chroniques C chez les patients coinfectés par le VIH



Cas clinique

- A S12: ARN VHC = 3500 UI/ml
- Bonne tolérance au traitement
- Patient perdu de vu
- 4 ans après, il revient :
 - CD4 180/mm³
 - ARN VIH 90000 c/ml
 - CV VHC 700000 UI/ml

Cas clinique

- Que faites-vous?
 - 1- Démarrer le traitement ARV
 - 2- 2^{ème} cure de traitement du VHC par INF+RBV
 - 3- Abstention thérapeutique
 - 4- Traiter par AAD
 - 5- Refaire PBF et traiter en fonction

Cas clinique

- Que faites-vous?

1- Démarrer le traitement ARV

2- 2^{ème} cure de traitement du VHC par INF+RBV

3- Abstention thérapeutique

4- Traiter par AAD

5- Refaire PBF et traiter en fonction

Cas clinique

- PBF: A2F3
 - A S12 : ARN VHC = 3900 UI/ml
 - Que faites-vous ?
- 1- Continuer le traitement jusqu'à 24 semaines
 - 2- Arrêter le traitement car ARN détectable
 - 3- Continuer le traitement jusqu'à 48 semaines

Cas clinique

- PBF: A2F3
 - A S12 : ARN VHC = 3900 UI/ml
 - Que faites-vous ?
- 1- Continuer le traitement jusqu'à 24 semaines
 - 2- Arrêter le traitement car ARN détectable
 - 3- Continuer le traitement jusqu'à 48 semaines

Cas clinique

- A S48, ARN < 12 UI/ml
- 24 semaines après la fin du traitement, ARN < 12 UI/ml
- 2 ans après la fin du traitement, ARN < 12 UI/ml

Cas clinique

- Ce profil de patient est :

- 1- Un répondeur nul

- 2- Un rechuteur

- 3- Un répondeur partiel

- 4- Un répondeur

- 5- Un échappeur

Cas clinique

- Ce profil de patient est :

- 1- Un répondeur nul

- 2- Un rechuteur

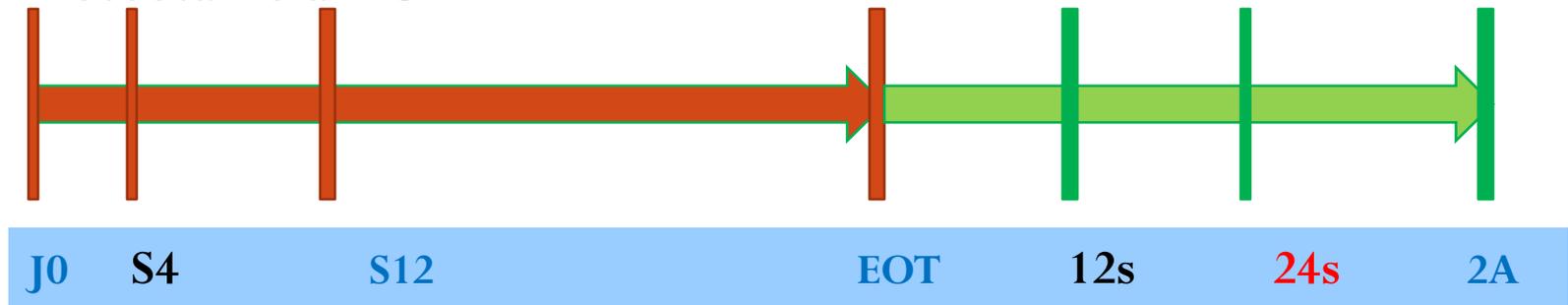
- 3- Un répondeur partiel

- 4- Un répondeur

- 5- Un échappeur

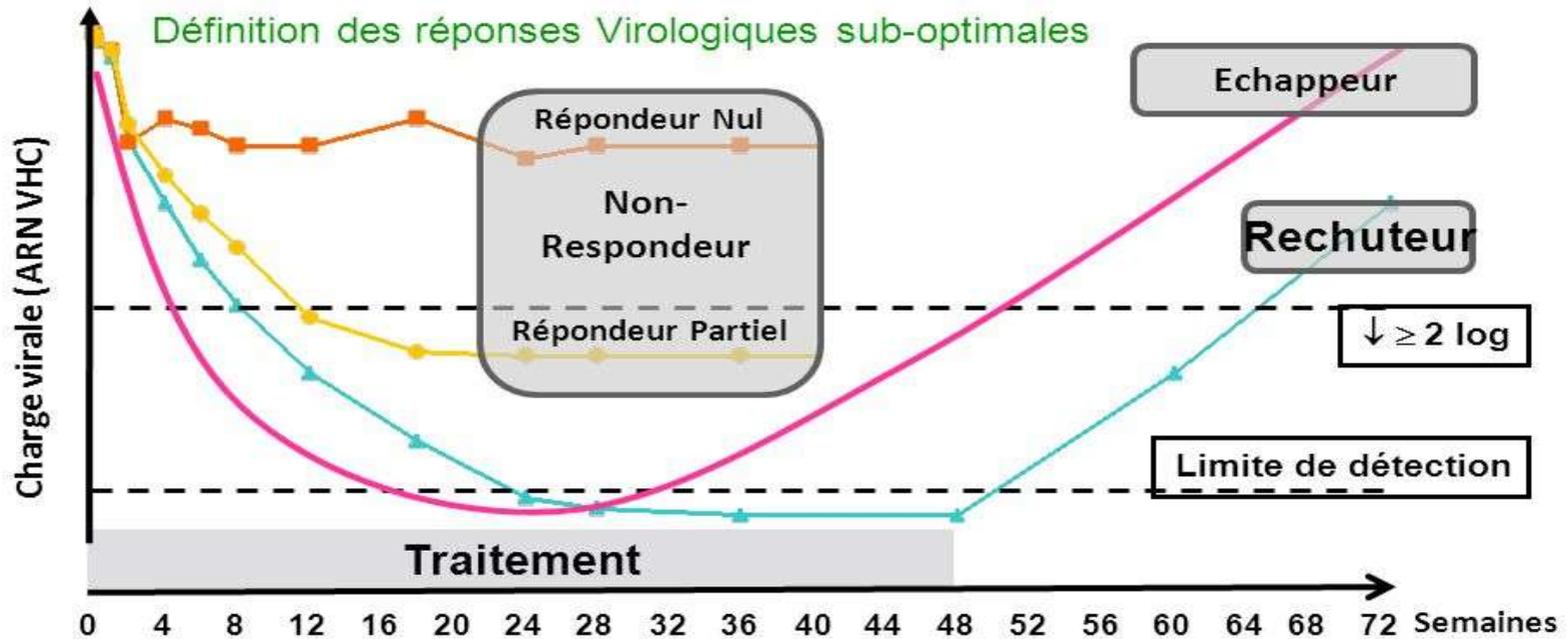
Profils de réponse virologique en hépatite C

- Réponse primaire : diminution de l'ARN $> 2\log$ à S12
- Réponse virologique soutenue (RVS) : ARN indétectable à S24 d'arrêt de traitement
- Réponse partielle : diminution ARN $< 2\log$ à S12 mais détectable à EOT



- Réponse nulle : diminution $> 2\log$ à S12
- Rechute : ARN détectable après indétectabilité à EOT
- Echappement : augmentation ARN sous traitement

Profils de réponse virologique en hépatite C



Cas clinique

- Les facteurs de réponse à la bithérapie pégylée chez AM sont :

1- Age jeune

2- Sexe masculin

3- Génotype 4

4- Co infection VIH

5- Absence de consommation d'alcool

Cas clinique

- Les facteurs de réponse à la bithérapie pégylée chez AM sont :

1- Age jeune

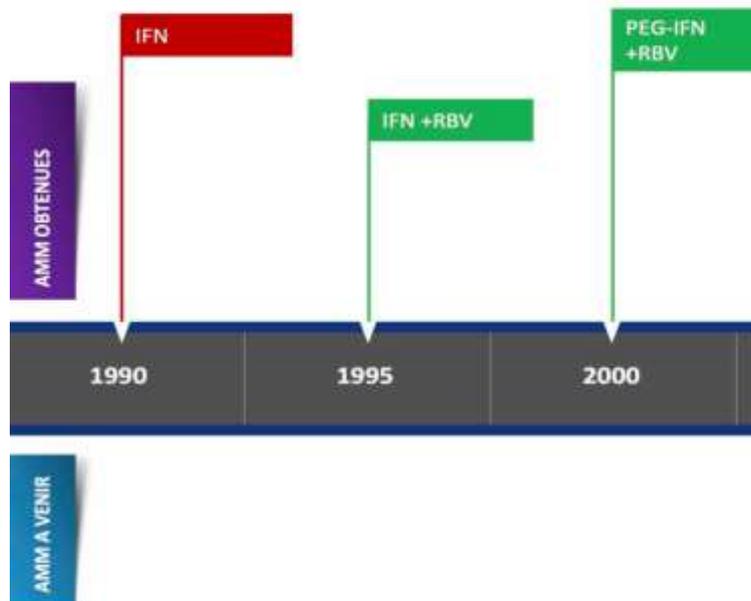
2- Sexe masculin

3- Génotype 4

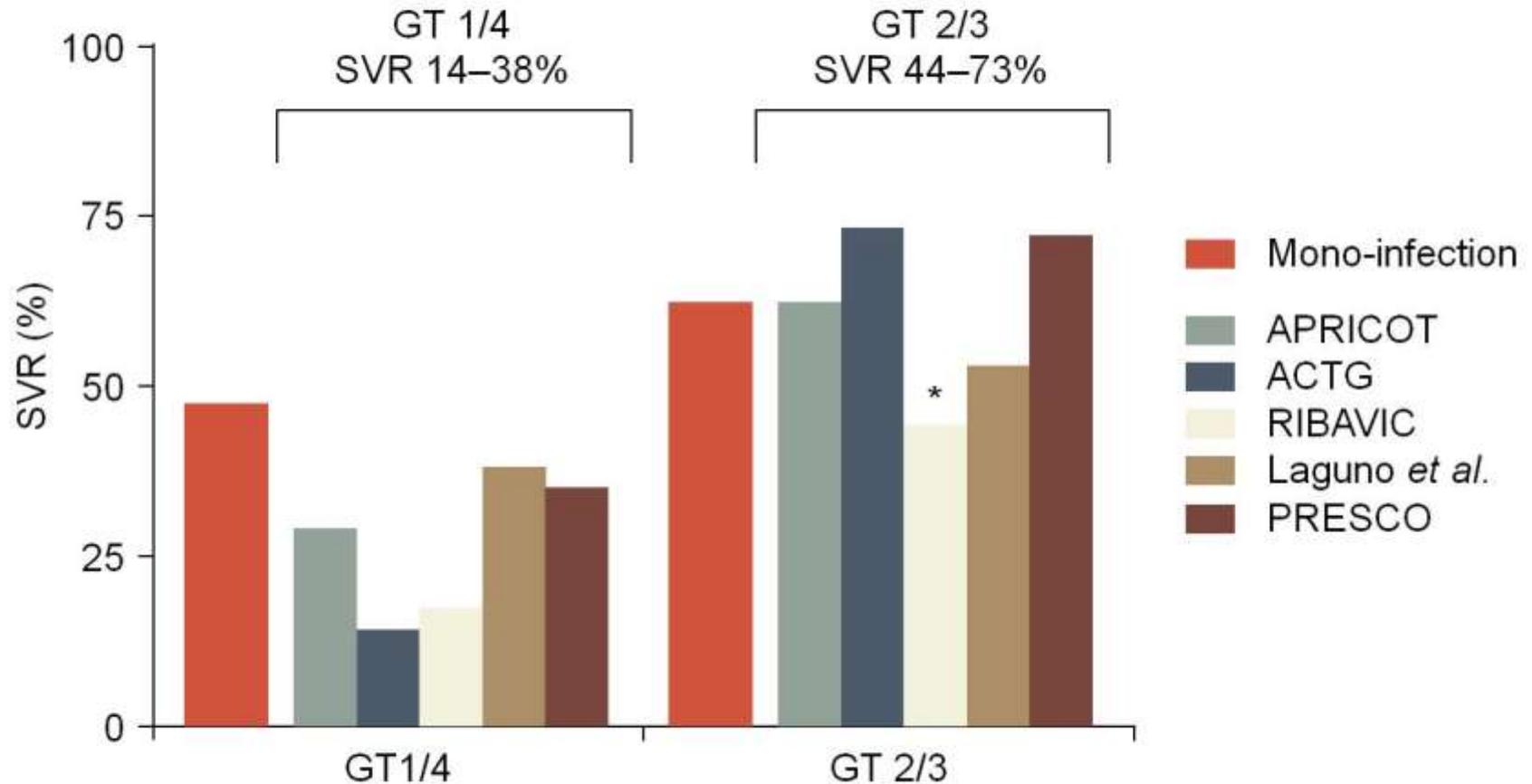
4- Co infection VIH

5- Absence de consommation d'alcool

VHC et principales AMM européennes



HIV/HCV : Résultats du traitement par INF + RBV



Adapted from: Fried MW, et al. N Engl J Med 2002;347:975-82; Torriani FJ, et al. N Engl J Med 2004;351:438-50; Chung RT, et al. N Engl J Med 2004;351:451-9; Carrat F, et al. JAMA 2004;292:2839-48, Laguno M, et al. AIDS 2004;18:F27-36, Núñez M, et al. AIDS Res Hum Retroviruses 2007;23:979-82.

*GT 5 patients were also included in this analysis

INF / Ribavirine : effets indésirables

IFN

Influenza-like symptoms,
depression, cytopenia,
thyroid dysfunction,
weight loss...

RBV

Haemolytic anaemia,
fatigue, pruritus
and rash

- Taux élevé d'arrêt de traitement dans les thérapies à base d'interféron (15-30%)
- Le traitement par INF peut être la cause de décès
 - L'étude CUPIC a montré un taux élevé de mortalité chez les
 - l'étude Cochrane a conclut que l'INF peut augmenter la mortalité ²

1. Hezode C, et al. J Hepatol 2013;59: 434–41;

2. Koretz RL, et al. Cochrane Database Syst Rev 2013;1:CD003617.

Utilisation limitée des thérapies à base d'INF

- Beaucoup de contre-indications qui empêchent d'instaurer le traitement
- Plusieurs effets indésirables qui induisent un arrêt de traitement
- Le mode d'administration de l'INF est un inconvénient

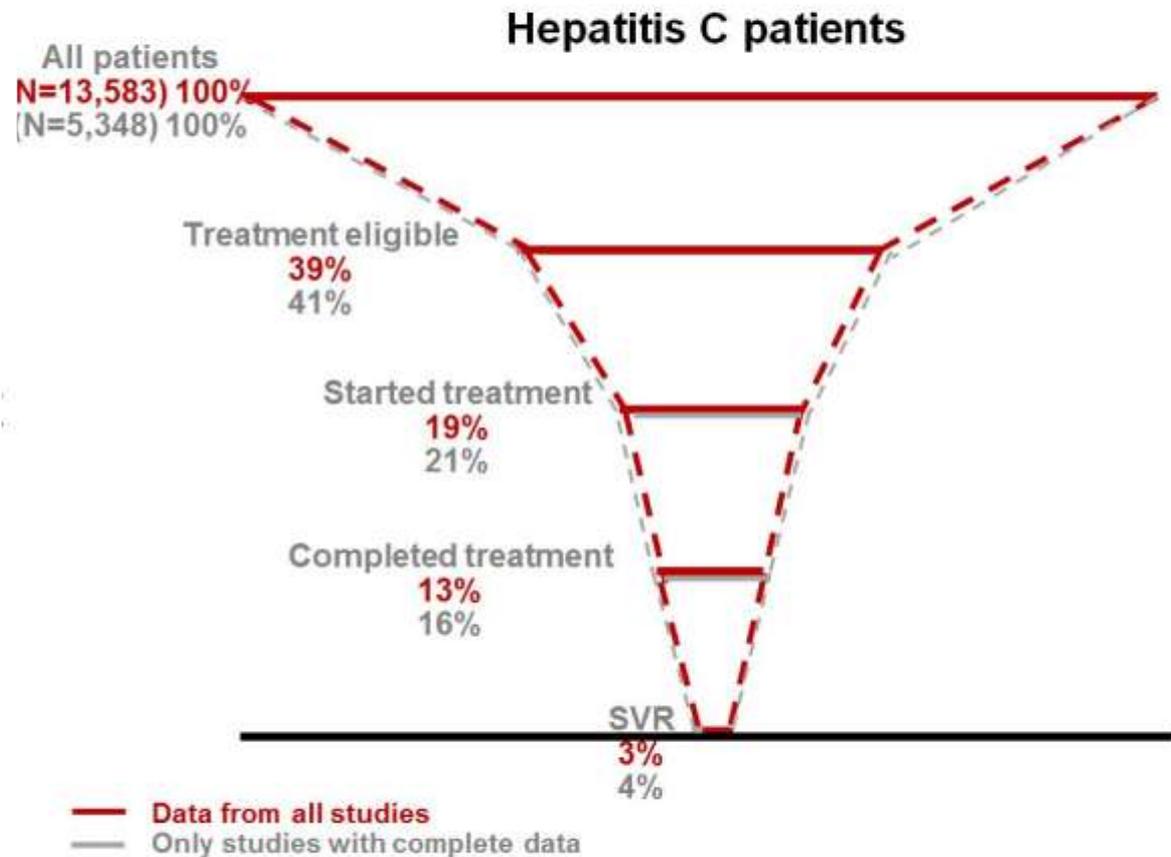
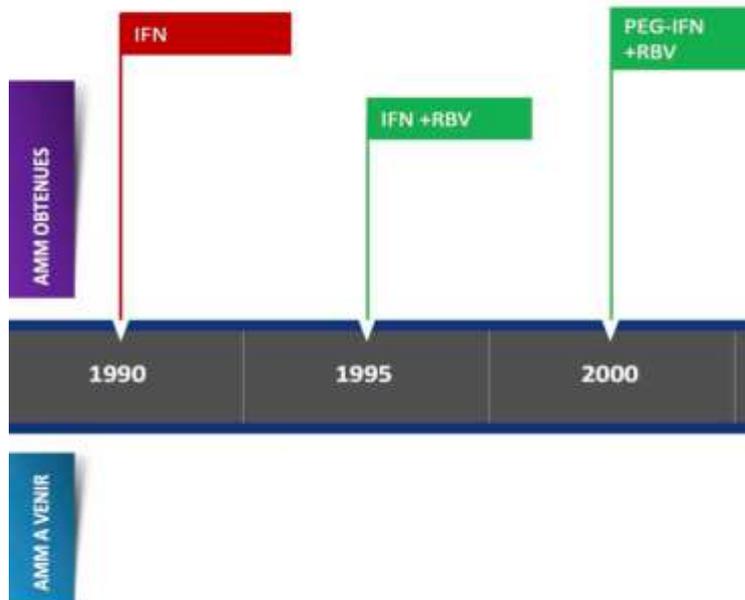
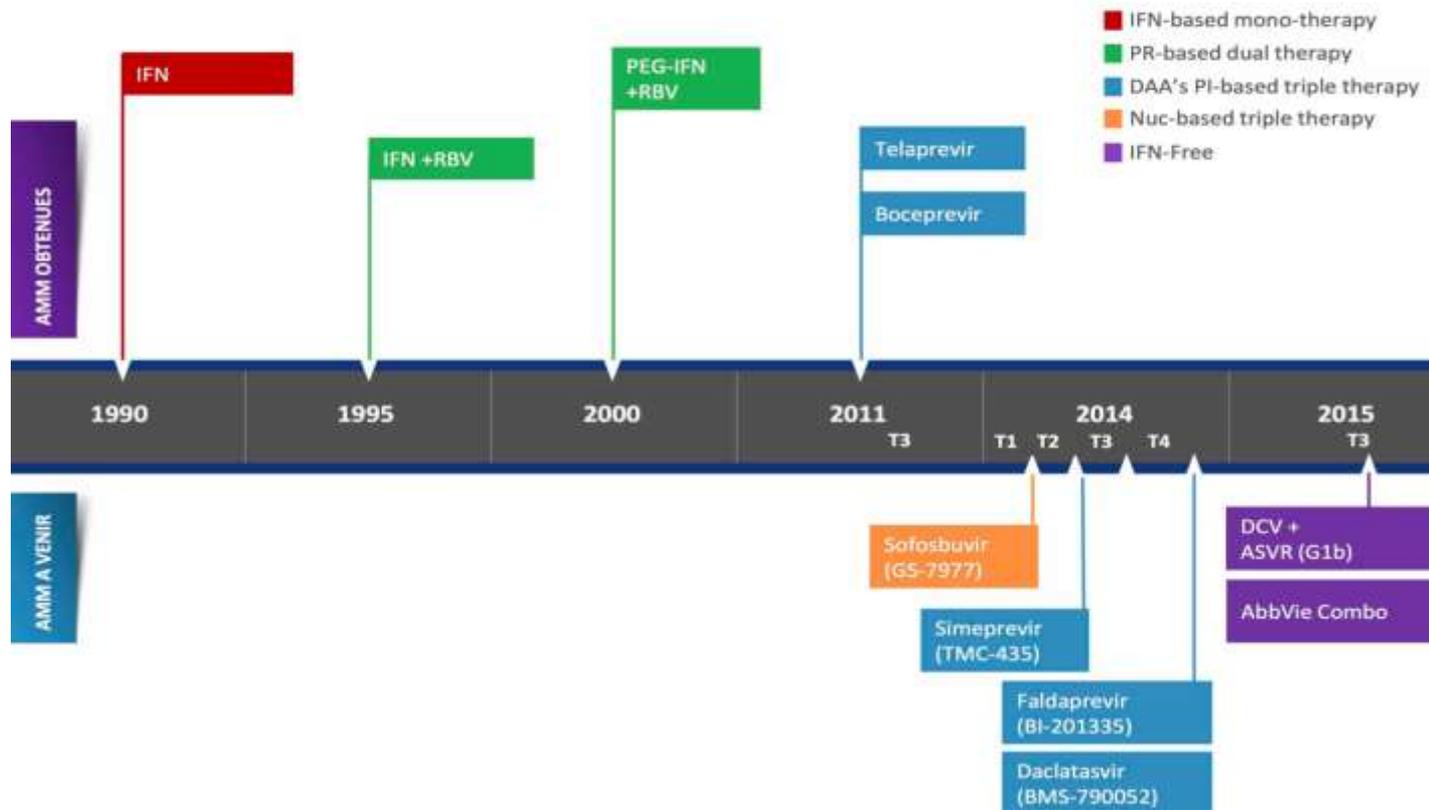


Figure from North CS, et al. 2013

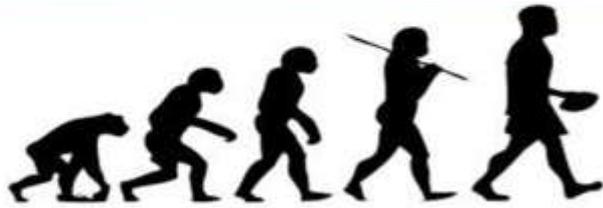
VHC et principales AMM européennes



VHC et principales AMM européennes



Les anti-VHC : une évolution continue



“The ease of administration, short duration of treatment, and minimal side effects of all-oral regimens will probably mean that most persons will qualify for therapy. Collectively, these regimens promise to transform hepatitis C from a condition requiring complex, unsatisfactory therapies and specialist care to one that can be effectively treated and easily managed by a general physician with few contraindications and side effects.”¹

La combinaison des AAD a une action efficace sur le VHC

Sofosbuvir



**Dasabuvir
BMS-791325**

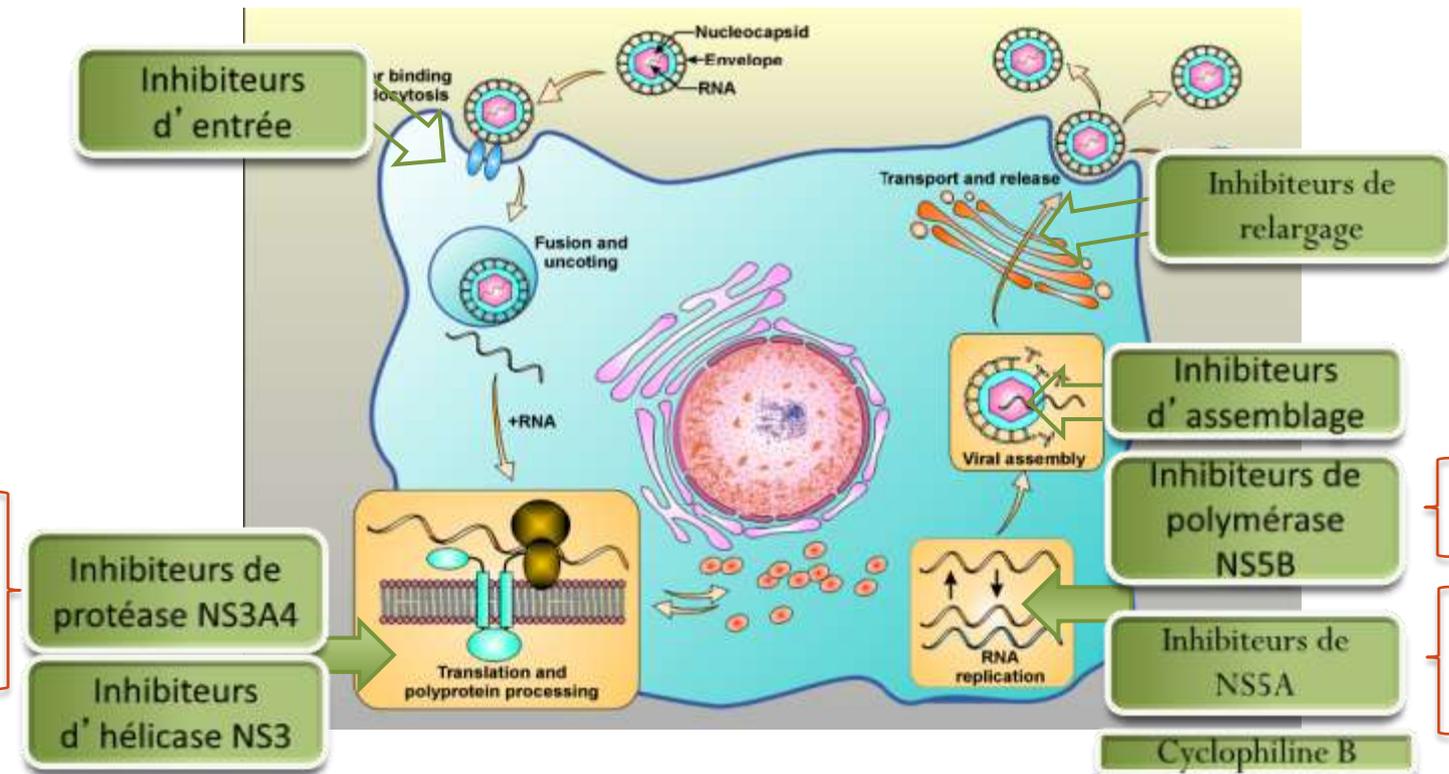
Liste non
exhaustive

**Telaprevir
Boceprevir
Simeprevir
Faldaprevir
Asunaprevir
ABT-450/r
MK-5172**



**Daclatasvir
Ombitasvir
Ledipasvir
MK-8742
GS-5816**

Cibles des agents antiviraux



«Prévir»

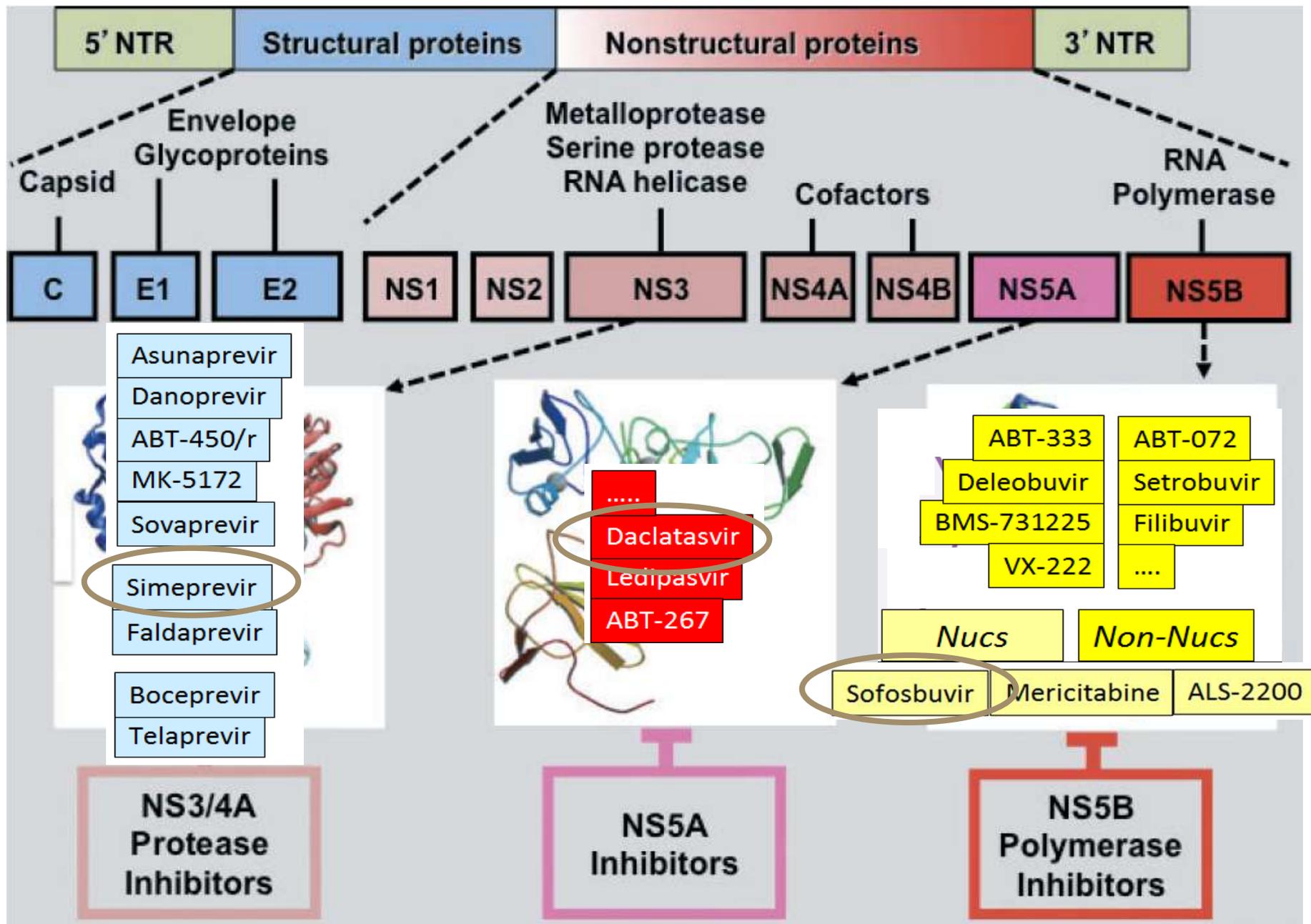
Asunaprevir
Simeprevir
Paritaprévir

«Buvir»

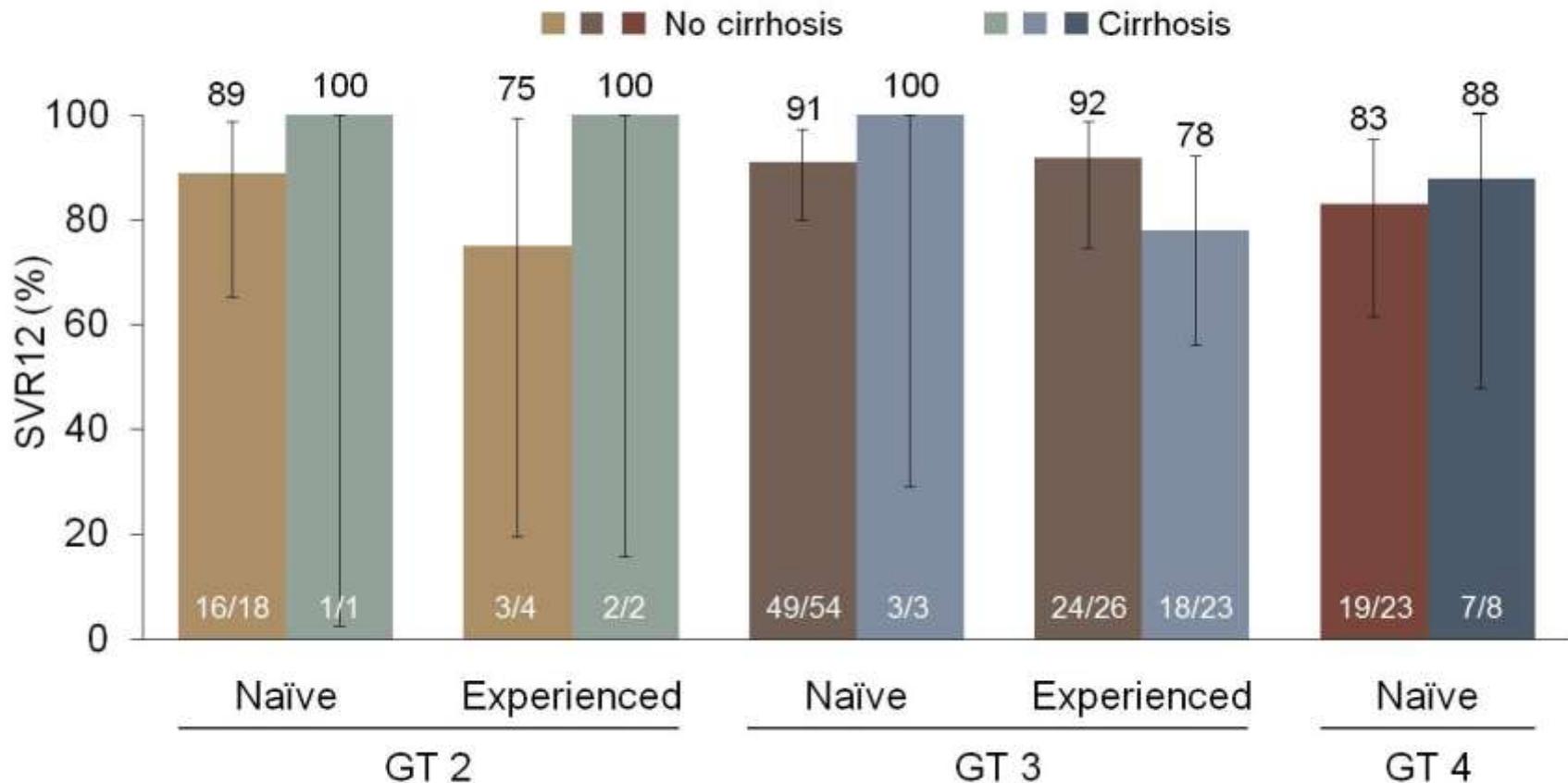
Sofosbuvir
Dasabuvir

Daclatasvir
Ledipasvir
Ombitasvir

«Asvir»

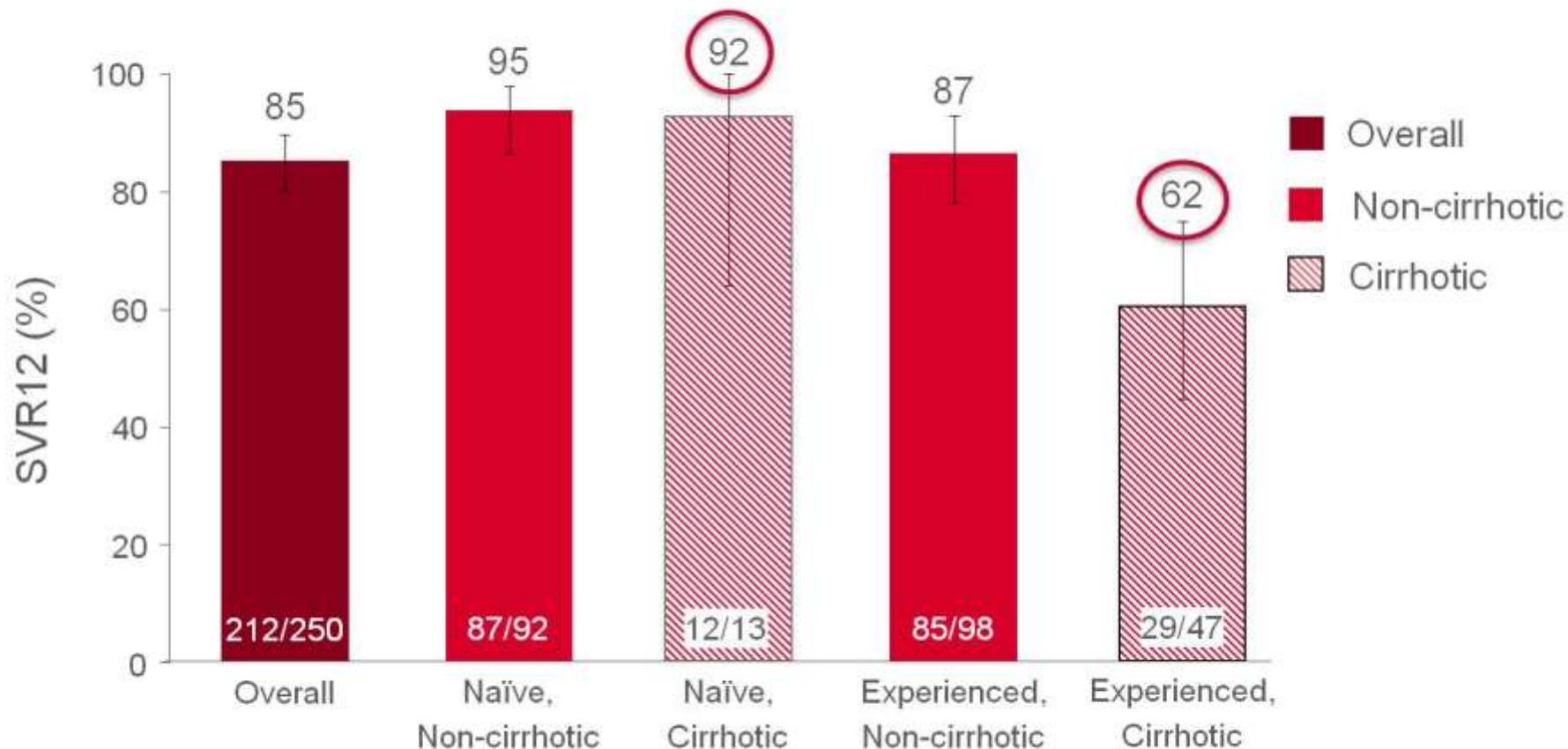


PHOTON 2 : sofosbuvir et ribavirine chez les G2, G3 et G4 chez les adultes co infectés VIH/VHC

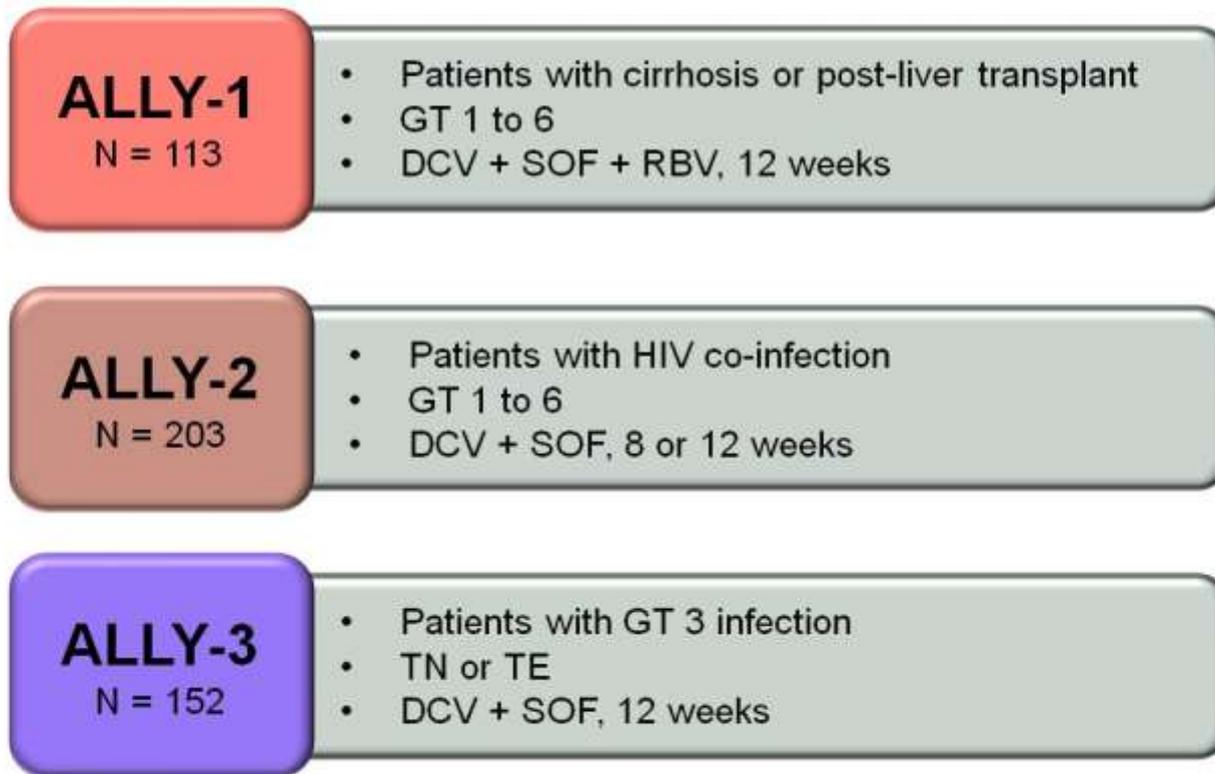


PHOTON-2: SOF + RBV for 24 weeks in TN GT 1, 3 and 4 patients, SOF + RBV for 12 weeks in TN GT 2 patients and SOF + RBV for 24 weeks in TE GT 2 or 3 patients; SOF + RBV for 24 weeks in GT 2 patients and SOF + RBV for 12 weeks in GT 3 or 4 patients are approved for use in by the EMA. Error bars represent 95% confidence intervals. TE: treatment experienced

VALENCE : 24 semaines de traitement des G3 par sofosbuvir + ribavirine



Essais utilisant le daclatasvir et le sofosbuvir

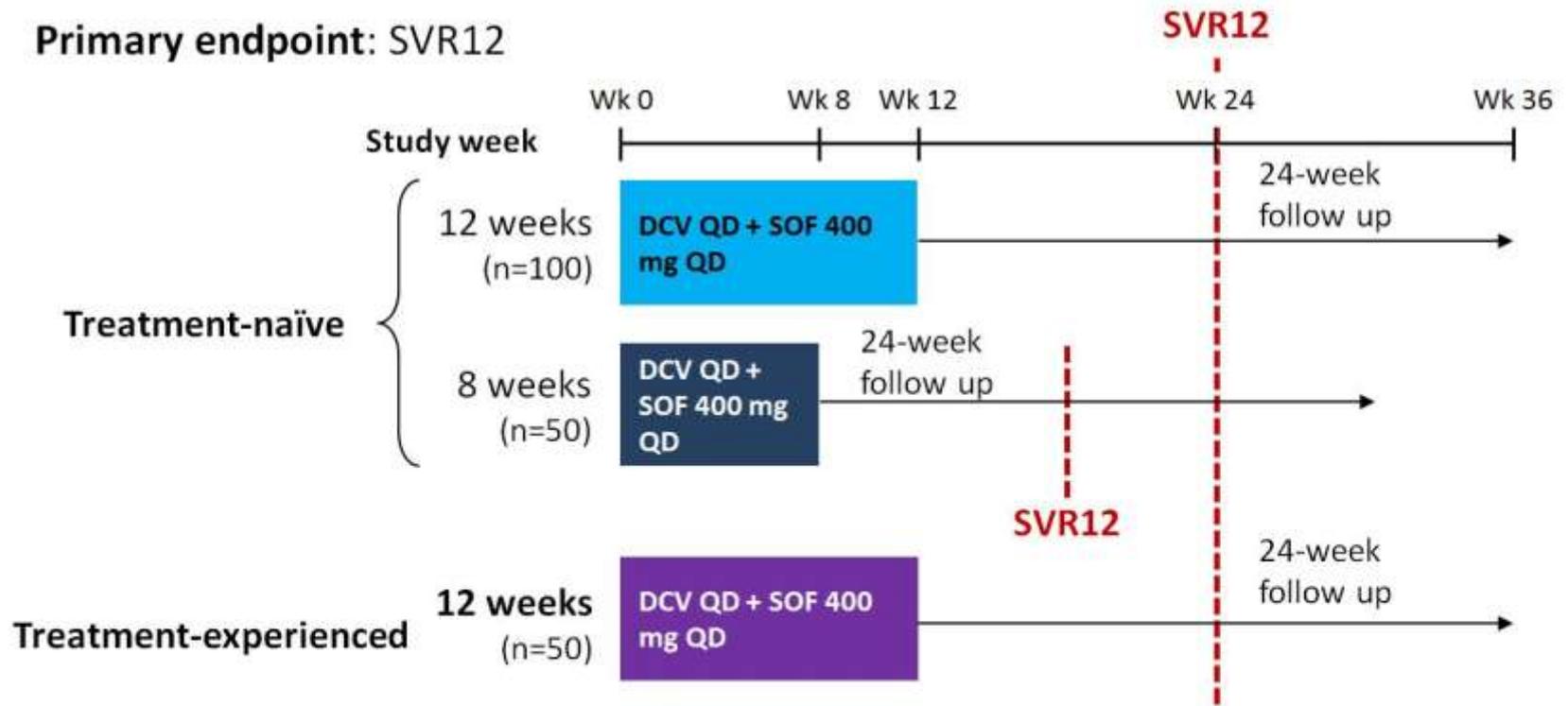


SOF + DCV + RBV is not approved for use in GT 1, 2, 4, 5 or 6 patients by the EMA.

SOF + DCV for 8 weeks is not approved for use by the EMA.

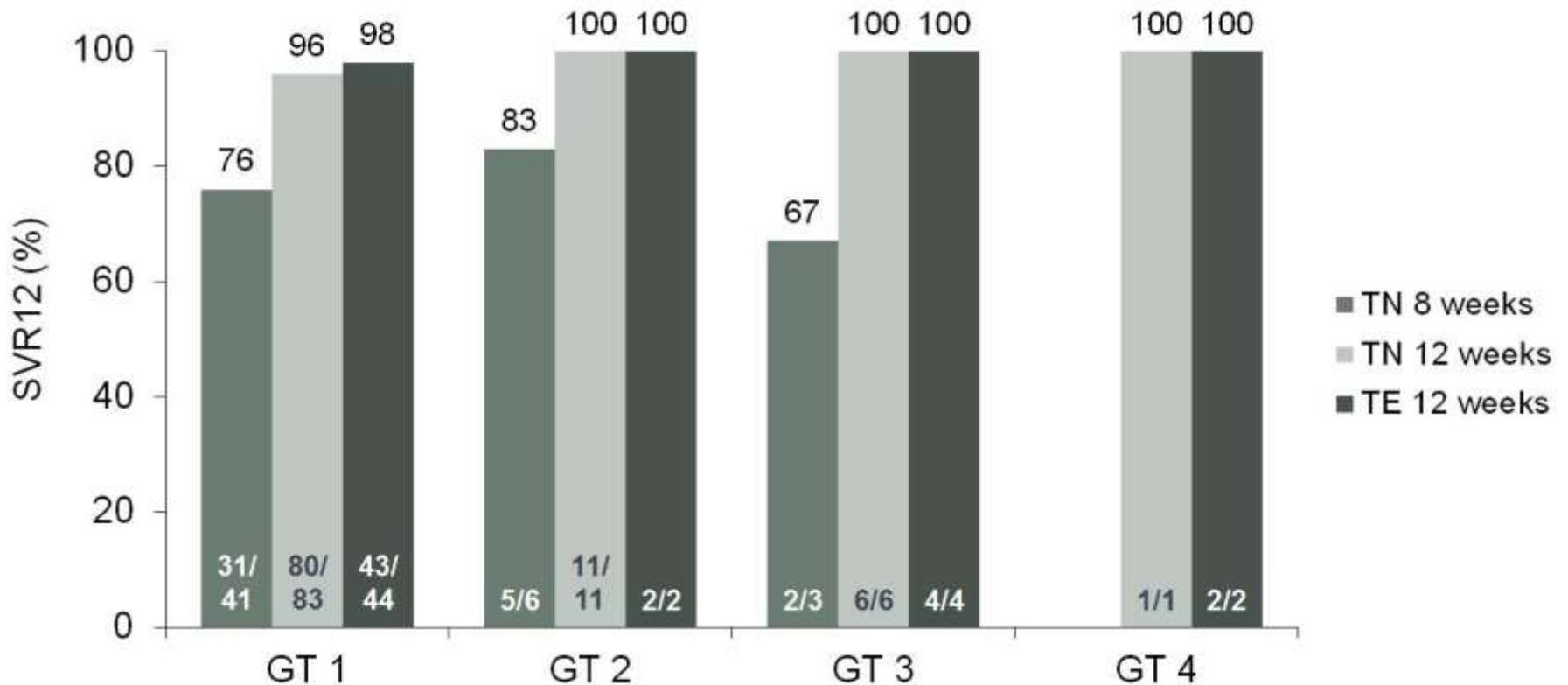
ALLY 2 : Daclatasvir + sofosbuvir chez les adultes VIH/VHC

- **Objective:** assess the efficacy and safety of DCV 30, 60 or 90 mg/day dependent upon concomitant HIV dosing regimen in treatment-naïve or treatment-experienced GT 1–6 HIV/HCV co-infected patients
- **Primary endpoint:** SVR12



DCV + SOF is not an EMA-recommended treatment regimen for co-infected patients;
 DCV: daclatasvir; QD: once daily;
 Final patient numbers are not provided on website

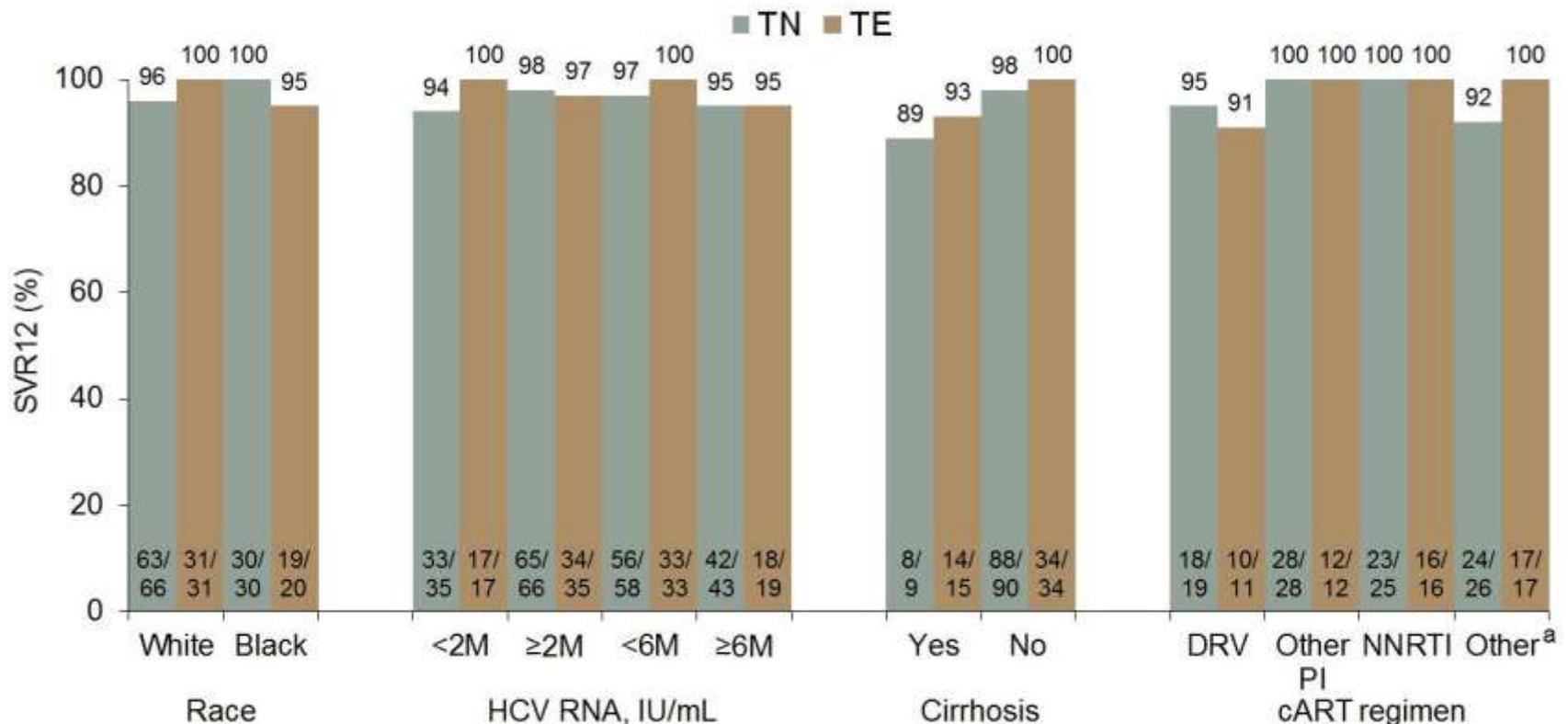
ALLY 2 : RVS selon le génotype des patients VIH/VHC traités par sofosbuvir + daclatasvir



SOF + DCV for 8 weeks and SOF + DCV for 12 weeks in GT 2 or 3 patients are not approved for use by the EMA. Reproduced with permission from Wyles D. Copyright © 2015

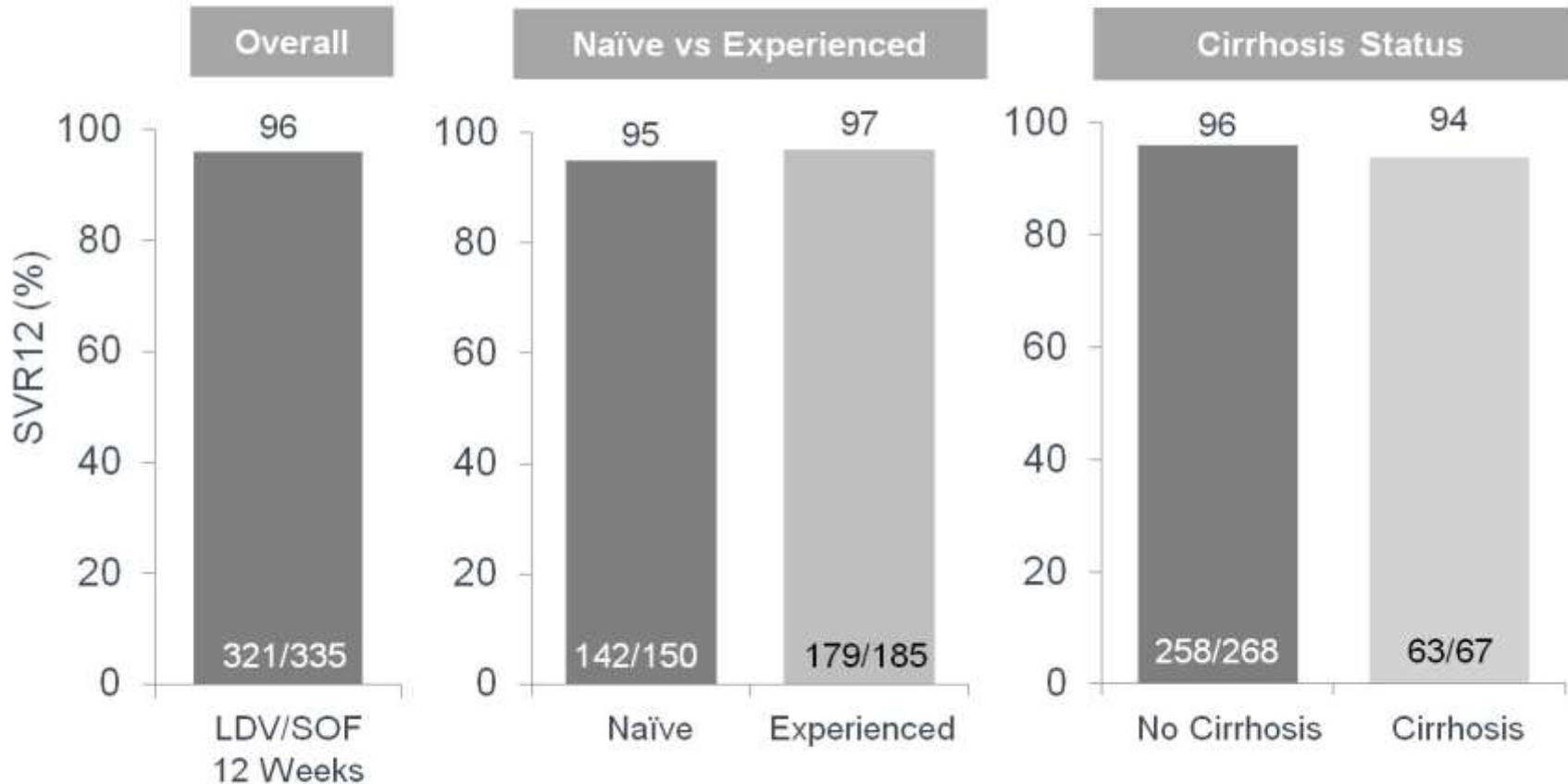
ALLY 2 : RVS selon le génotype des patients VIH/VHC traités par sofosbuvir + daclatasvir

SVR12 by baseline factors 12-week groups



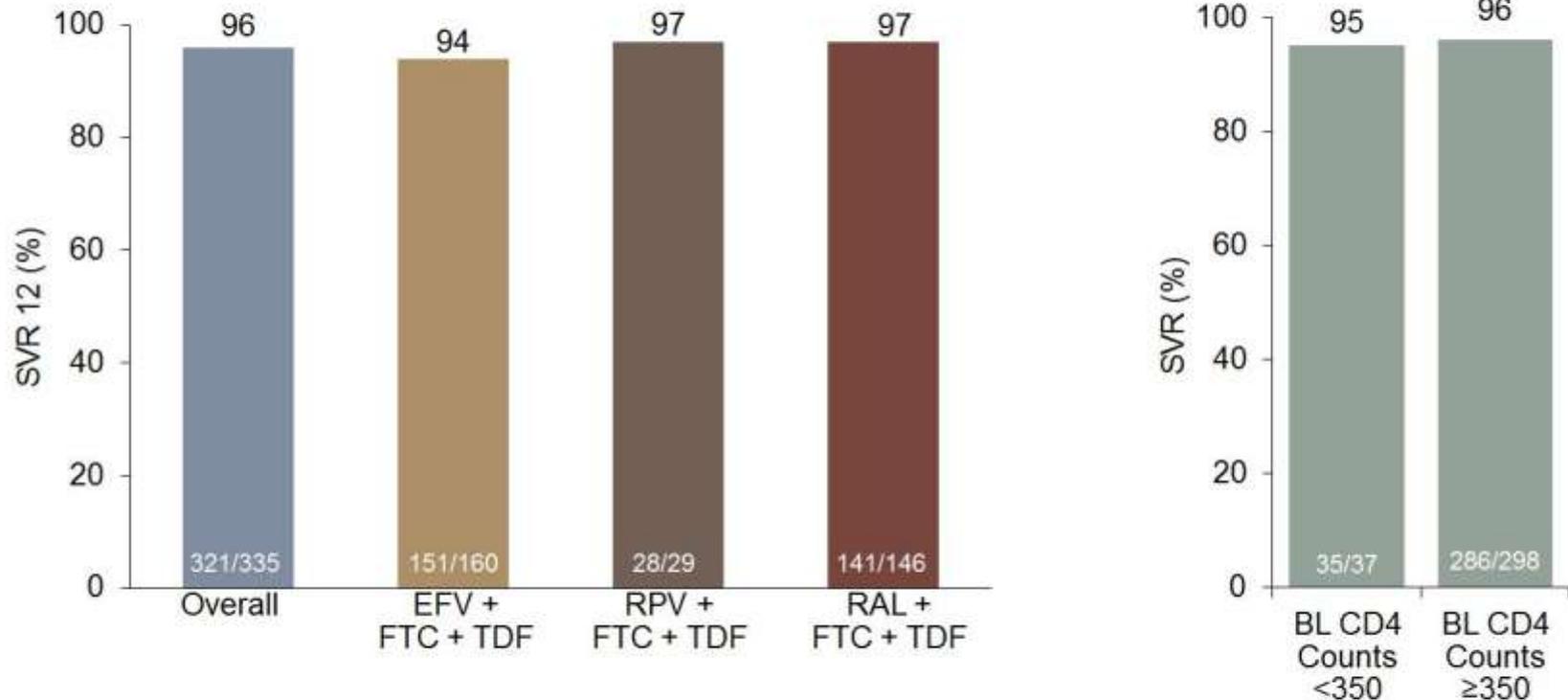
^aRAL, n=32; DTG, n=7, nucs only, n=2; no cART, n=2. ^bDCV dose was reduced to 30 mg/day with ritonavir-boosted PI regimens in ALLY-2; based on recent data, DCV 60mg/day is recommended when used with DRV/r or LPV/r regimens [Eley et al. HIVDART 2014; Poster 63].
 cART: combination antiretroviral therapy; DRV: Dolutegravir; NNRTI: non-nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor; PI: protease inhibitor; RAL: Raltegravir

ION-4 : RVS chez VIH/VHC G1 et G4 traités par 12 semaines SOF/LDV



Note: LDV + SOF for 24 weeks should be considered for previously treated patients with uncertain subsequent retreatment options. LDV + SOF for 12 weeks should only be considered in patients with cirrhosis deemed at low risk for clinical disease progression and who have subsequent retreatment options.

ION-4 : RVS élevée après 12 semaines de SOF/LDV indépendamment de l'ARN VIH et le taux de CD4



- Bonne tolérance
- Pas d'arrêt prématuré du traitement
- Pas de modification de l'ARN VIH ou taux CD4
- Pas de toxicité rénale

ARV: antiretroviral; EFV: efavirenz; FTC: emtricitabine; RAL: raltegravir; RPV: rilpivirine

Effets de la SVR sur l'inflammation et la dysfonction endothéliale chez les VIH/VHC

Table 2. Effect of HCV antiviral therapy on inflammation and endothelial dysfunction serum markers in HIV-infected patients and HIV/HCV co-infected patients

	HIV patients (n=47), control group	HIV/HCV patients (n=69), IFN- α naive	p^a	HIV/HCV patients on HCV antiviral therapy								
				NR group (n=34)				SVR group (n=35)				
				baseline	W72	p^b	p^c	baseline	W72	p^b	p^c	p^d
CD4+ (cells/mm ³)	811 (659–1043)	440 (336–510)	<0.001	404 (283–469)	345 (283–444)	0.119	<0.001	460 (374–527)	450 (345–544)	0.260	<0.001	0.056
sTNF-R1 (ng/mL)	1.03 (0.5–4.2)	1.96 (1.5–2.6)	<0.001	2.1 (0.6–4.5)	2.2 (1.1–4.5)	0.035	<0.001	1.8 (0.8–4.4)	1.5 (0.7–3.6)	0.065	0.001	0.003
sP-selectin (ng/mL)	1570 (792–3177)	1444 (1145–1915)	0.144	1403 (365–3097)	1539 (314–2278)	0.837	0.255	1456 (819–3317)	1351 (504–2263)	0.013	0.005	0.126
sE-selectin (ng/mL)	118 (24–280)	223 (150–288)	<0.001	220 (111–475)	211 (117–760)	0.739	<0.001	228 (57.6–515)	173 (7.03–501)	<0.001	0.001	0.011
sICAM-1 (ng/mL)	779 (207–3133)	1284 (1012–1722)	<0.001	1255 (254–3694)	1223 (563–3167)	0.651	<0.001	1289 (667–3167)	1077 (318–2346)	<0.001	0.050	0.082
sVCAM-1 (ng/mL)	1425 (417–2593)	1420 (1188–1644)	0.829	1407 (1130–1652)	1598 (1445–1691)	0.013	0.033	1445 (1231–1571)	1354 (1081–1569)	0.555	0.423	0.004

Values are expressed as median (interquartile range).

W72, 72 weeks after starting antiviral treatment.

^aStatistically significant differences between HIV patients and HIV/HCV co-infected patients.

^bStatistically significant differences between baseline and W72.

^cStatistically significant differences between W72 and HIV patient group.

^dStatistically significant differences between NR and SVR groups at W72.

Interactions AAD / ARV

		SIM	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D
NRTIs	Abacavir	•	•	•	•	•
	Didanosine	•	•	•	•	•
	Emtricitabine	•	•	•	•	•
	Lamivudine	•	•	•	•	•
	Stavudine	•	•	•	•	•
	Tenofovir	•	•	•	•	•
	Zidovudine	•	•	•	•	•
NNRTIs	Efavirenz	•	•	•	•	•
	Etravirine	•	•	•	•	•
	Nevirapine	•	•	•	•	•
	Rilpivirine	•	•	•	•	•
Protease inhibitors	Atazanavir; atazanavir/ritonavir	•	•	•	•	•
	Darunavir/ritonavir; darunavir/cobicistat	•	•	•	•	•
	Fosamprenavir	•	•	•	•	•
	Lopinavir	•	•	•	•	•
	Saquinavir	•	•	•	•	•
Entry/Integrase inhibitors	Dolutegravir	•	•	•	•	•
	Elvitegravir/cobicistat	•	•	•	•	•
	Maraviroc	•	•	•	•	•
	Raltegravir	•	•	•	•	•

 No clinically significant interaction expected

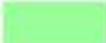
 Potential interaction which may require a dosage adjustment, altered timing of administration or additional monitoring

 Should not be co-administered

Information on DDIs can be found at:
<http://www.hep-druginteractions.org>

*Known or anticipated increase in TDF concentrations with boosted regimens and with efavirenz and rilpivirine when given LDV/SOF; caution and frequent renal monitoring needed.
 3D: combination regimen of OMV/PTV/RTV + DSU;
 DAA: direct-acting antiviral agent; DDI: drug–drug interactions
 NRTI: nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor; SIM: simeprevir

Interactions entre AAD / molécules antilipémiantes

	SIM	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D	
Atorvastatin	•	•	•	•	•	<p> No clinically significant interaction expected</p> <p> Potential interaction which may require a dosage adjustment, altered timing of administration or additional monitoring</p> <p> Should not be co-administered</p>
Bezafibrate	•	•	•	•	•	
Ezetimibe	•	•	•	•	•	
Fenofibrate	•	•	•	•	•	
Fluvastatin	•	•	•	•	•	
Gemfibrozil	•	•	•	•	•	
Lovastatin	•	•	•	•	•	
Pitavastatin	•	•	•	•	•	
Pravastatin	•	•	•	•	•	
Rosuvastatin	•	•	•	•	•	
Simvastatin	•	•	•	•	•	

Information on DDIs can be found at:
<http://www.hep-druginteractions.org>

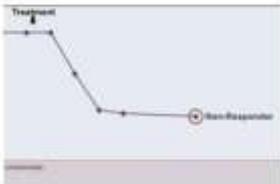
Molécules commercialisées

- SOVALDI▼ (sofosbuvir)
- HARVONI▼ (ledipasvir/sofosbuvir)
- OLYSIO▼ (simeprevir)
- VIEKIRAX▼ (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir)
- EXVIERA▼ (dasabuvir)

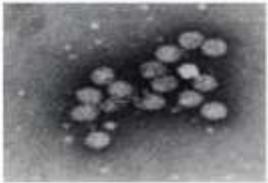
▼ These medicinal products are currently subject to additional monitoring, as indicated by the presence of the inverted black triangle. Any suspected adverse reactions to HARVONI or SOVALDI should be reported to Gilead Sciences Europe Limited via email to csafety@gilead.com or by telephone on +44 (0) 1223 897500 in accordance with the national spontaneous reporting system.

MAIS, est-ce vraiment la fin de l'INF + RBV ?

NON !



1. Pas de RVS chez tous les patients



2. Besoin d'une alternative pour les résistances



3. Problème d'observance chez certains



4. Possibilité financière des systèmes de santé

AAD en Tunisie ...

- Est-ce que les AAD vont arriver en Tunisie?
- Quand pourrons-nous les prescrire?
- A quel prix?
- Pour quels patients?

AAD en Tunisie ...

- Est-ce que les AAD vont arriver en Tunisie?
- Quand pourrons-nous les prescrire?
- A quel prix?
- Pour quels patients?



**Stratégie d'élimination du VHC
en Tunisie (à partir de 2016)**

Est-ce que la population VIH/VHC est une population particulière ?

1/ oui

2/ non