

## Effets indésirables

Les effets secondaires courants suivants ont été signalés par les participants dans les proportions indiquées :

- fatigue – 35 à 40 %
- difficulté à s'endormir – 15 à 21 %
- nausées – 15 à 18 %
- maux de tête – 14 %
- irritabilité – 10 %
- diarrhées – 10 %

Dans sept cas, les participants ont arrêté de prendre les médicaments pour les raisons suivantes :

- perte de poids persistante
- difficulté à s'endormir et sentiment d'agitation
- tentative de suicide
- sensation persistante de la présence d'un corps étranger dans la gorge
- augmentation des sentiments d'anxiété
- essoufflement

Une personne s'est suicidée neuf jours après la fin de l'étude. Selon les chercheurs, la personne en question avait des antécédents de dépression et suivait un traitement pour le trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (THADA) et des problèmes de sommeil avant de s'inscrire à l'étude.

## Tests sanguins anormaux

Les effets secondaires d'intensité grave étaient plus fréquents chez les participants traités pendant 24 semaines (21 %) que chez les participants traités pendant 12 semaines (12 %).

L'analyse des cas d'effets secondaires graves ou plus intenses a révélé que ce problème semblait être attribuable à l'usage d'atazanavir. On sait que ce médicament fait augmenter le taux du produit de déchet bilirubine, et cet effet secondaire a été le plus souvent qualifié de grave ou plus intense au cours de l'étude. De plus, un seul cas de ce genre s'est produit chez un participant dont le traitement n'incluait pas d'atazanavir.

On a constaté une baisse du taux de globules rouges chez de nombreux participants. Cet effet secondaire était attribuable à la ribavirine. Toutefois, les médecins n'ont jugé nécessaire de réduire la dose de ribavirine que dans 19 % des cas.

Chez deux participants suivant une TAR, la charge virale en VIH est passée au-dessus de la barre des 50 copies/ml. Dans les deux cas, cependant, les patients ont avoué à leur médecin qu'ils ne suivaient pas fidèlement leur TAR.

Parmi les participants affichant un bon taux d'observance thérapeutique, on a constaté une baisse temporaire du compte de CD4+ d'environ 100 cellules. Cela s'est produit parce que la ribavirine affaiblit temporairement la moelle osseuse.

## Vers l'avenir

Gilead prévoit mener des essais sur le sofosbuvir et le puissant agent anti-VHC lédipasvir chez des personnes co-infectées.

### RÉFÉRENCE :

Naggie S, Sulkowski M, Lalezari J, et al. All oral therapy with sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of HCV genotypes 1, 2 and 3 in patients co-infected with HIV (Photon-1). In: Programs and abstracts of the *21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, 3-6 March 2014, Boston, U.S. Abstract 26.

## G. Sofosbuvir + lédipasvir – six semaines de traitement seulement

Comme nous l'avons mentionné plus tôt dans ce numéro de *TraitementSida*, la durée du traitement du VHC est en train de diminuer, passant de 48 semaines il y a quelques années à 24 semaines et, plus récemment, à 12 semaines. Ce raccourcissement de la durée de traitement est rendu possible par l'utilisation de médicaments anti-VHC puissants appelés AAD (antiviraux à action directe).

Lors d'un essai portant le nom de Synergy, des chercheurs des National Institutes of Health (NIH) des États-Unis ont éprouvé différentes combinaisons de médicaments anti-VHC; à l'exception du sofosbuvir, il s'agissait dans tous les cas d'agents expérimentaux. Voici une liste des médicaments utilisés :

- sofosbuvir (inhibiteur nucléotidique de la protéine NS5B du VHC) – 400 mg une fois par jour
- lédipasvir (inhibiteur de la protéine NS5A) – 90 mg une fois par jour

- GS-9669 (analogue non nucléosidique qui inhibe la protéine NS5B) – 500 mg une fois par jour
- GS-9451 (inhibiteur de la protéase qui bloque l'activité des protéines NS3/4) – 80 mg une fois par jour

Voici une liste des régimes utilisés durant l'étude, ainsi que la durée du traitement :

- sofosbuvir + lédiripasvir – 12 semaines de traitement
- GS-9669 + sofosbuvir + lédiripasvir – six semaines de traitement
- GS-9451 + sofosbuvir + lédiripasvir – six semaines de traitement

Aucun des participants n'avait été exposé à un traitement anti-VHC avant de s'inscrire à la présente étude.

Les participants avaient le profil moyen suivant avant de s'inscrire à l'étude :

- 75 % d'hommes, 25 % de femmes
- âge – 56 ans
- 80 à 90 % des participants étaient noirs
- 55 à 85 % avaient le génotype (GT) 1a du VHC
- 65 à 75 % avaient une charge virale en VHC supérieure à 800 000 copies
- 75 à 95 % étaient porteurs de gènes qui laissaient prévoir une mauvaise réponse au traitement par interféron
- 25 à 40 % avaient des lésions hépatiques graves ou étendues

Les chercheurs ont mentionné que cette population de patients reflétait ce que les médecins considèrent comme des cas d'hépatite C difficiles à traiter aux États-Unis.

## Résultats

La réponse au traitement a été étonnante vu que de nombreux participants présentaient des facteurs qui auraient compromis leur rétablissement s'ils avaient reçu de l'interféron (rappelons que ni l'interféron ni la ribavirine n'ont été utilisés durant cette étude). Une RVS<sub>12</sub> (charge virale indétectable 12 semaines après la fin d'une thérapie) est un indicateur très solide d'une RVS<sub>24</sub> et un indice de

guérison fiable. On a observé une RVS<sub>12</sub> chez les proportions de participants suivantes :

- sofosbuvir + lédiripasvir – 100 % (20 participants sur 20)
- sofosbuvir + lédiripasvir + GS-9669 – 95 % (19 participants sur 20, avec un cas de rechute)
- sofosbuvir + lédiripasvir + GS-9451 – 100 % (20 participants sur 20)

La combinaison qui a supprimé le plus rapidement la charge virale en VHC a été la suivante :

- sofosbuvir + lédiripasvir + GS-9451

Au 14<sup>e</sup> jour du traitement, au moins 90 % des participants avaient une charge virale supprimée en VHC.

## Résultats – effets secondaires

Selon les chercheurs, tous les régimes ont été bien tolérés, et personne n'est mort durant l'étude.

Les effets secondaires couramment signalés étaient les suivants :

- maux de tête – 25 %
- fatigue – entre 10 % et 20 %
- diarrhées – entre 5 % et 25 %

Les deux effets indésirables graves suivants ont été signalés :

- douleur – effet éprouvé par un participant qui se remettait d'une biopsie du foie
- vertige (étourdissements) – effet éprouvé par une personne ayant des antécédents d'étourdissements

Dans ces deux cas, il semble peu probable que les médicaments à l'étude aient causé ces problèmes.

Les résultats des tests sanguins ont révélé des anomalies de laboratoire chez certains participants, comme suit :

- taux de phosphate inférieur à la normale – deux participants; aucun symptôme n'était associé à ces cas
- taux de globules rouges inférieur à la normale – un participant ayant des antécédents d'anémie

- anomalies du sucre sanguin – un participant qui avait le diabète avant de s’inscrire à l’étude
- taux élevé du produit de déchet créatinine – deux participants dont les tests laissaient soupçonner la présence de lésions rénales subies avant de commencer à prendre les médicaments à l’étude; ce problème s’est également produit chez un troisième participant qui prenait 1 600 mg/jour d’ibuprofène (Advil, Motrin)

Tous les résultats anormaux en question sont revenus au niveau d’avant l’étude.

### Points à retenir

1. Cette étude est la première à suggérer qu’une thérapie de courte durée (six semaines) comportant des médicaments anti-VHC puissants puisse guérir les patients. Ce résultat est attribuable à la puissance des AAD utilisés dans cette étude. Un suivi de plus longue durée est nécessaire pour confirmer ces résultats.
2. Les chercheurs des NIH prévoient mener d’autres études auprès de participants atteints de graves lésions hépatiques (classées F3 ou F4) afin de déterminer si une trithérapie aux AAD de relativement courte durée peut les guérir aussi.
3. L’équipe des NIH compte mener une étude sur un traitement de plus courte durée encore en utilisant les quatre médicaments mentionnés dans ce rapport.

### RÉFÉRENCE :

Kohli A, Sims Z, Marti M, et al. Combination oral hepatitis C antiviral therapy for 6 or 12 weeks: Results of the Synergy trial. In: Programs and abstracts of the *21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, 3-6 March 2014, Boston, U.S. Abstract 27 LB.

## H. Trithérapie à l’asunaprévir + daclatasvir + BMS-791325

La compagnie Bristol-Myers Squibb (BMS) développe actuellement au moins les trois agents anti-VHC suivants :

### Daclatasvir

- entrave l’activité d’une protéine du VHC appelée NS5A
- actif contre plusieurs souches du VHC dans les expériences de laboratoire

- pris à raison de 60 mg une fois par jour
- faible potentiel d’interactions médicamenteuses
- éprouvé chez près de 6 000 participants et semble être bien toléré

### Asunaprévir

- entrave l’activité d’une protéine du VHC appelée NS5A
- actif contre plusieurs souches du VHC dans les expériences de laboratoire, notamment les génotypes 1, 4, 5 et 6
- pris à raison de 100 mg deux fois par jour
- étudié auprès de plus de 2 000 participants

### BMS-791325 (’325)

- entrave l’activité de la protéine NS5B
- inhibiteur de la polymérase
- actif contre plusieurs souches du VHC dans les expériences de laboratoire, notamment les génotypes 1, 3, 4, 5 et 6
- pris deux fois par jour à raison de 75 ou 150 mg
- étudié auprès de plus de 500 participants

Lors de l’étude dont nous rendons compte ici, les chercheurs ont traité les participants pendant 12 semaines consécutives.

- le daclatasvir était utilisé à raison de 30 mg deux fois par jour
- l’asunaprévir était utilisé à raison de 200 mg deux fois par jour

BMS prévoit combiner ces trois médicaments dans une seule pilule à l’avenir.

Les participants avaient le profil moyen suivant au début de l’étude :

- 67 % d’hommes, 33 % de femmes
- âge – 54 ans
- 82 % des participants avaient le génotype 1a du VHC et 18 % le génotype 1b
- charge virale en VHC – 2,5 millions d’UI/ml
- 9 % des participants avaient de graves lésions hépatiques (cirrhose) confirmée par biopsie
- 46 % des participants n’avaient aucune lésion hépatique ou que des lésions minimales

Les chercheurs ont donné du daclatasvir et de l’asunaprévir à tous les participants selon la posologie déjà mentionnée, puis les ont répartis