

encore aux deux, les taux de guérison se situaient entre 68 % à 100 %.

## Tolérance

Dans les études, le lédipasvir est généralement bien toléré lorsqu'il est utilisé comme faisant partie d'un traitement d'association contre le VHC.

Dans ce numéro de *TraitementSida*, plusieurs articles rendent compte des résultats récents d'essais cliniques où l'on étudie différentes combinaisons anti-VHC comportant le lédipasvir.

## RÉFÉRENCE :

Gentile I, Buonomo AR, Borgia F, et al. Ledipasvir: a novel synthetic antiviral for the treatment of HCV infection. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2014 Apr;23(4):561-71.

## C. Sirius : lédipasvir + sofosbuvir dans les cas de lésions hépatiques graves

Le Canada, l'Union européenne et les États-Unis ont homologué une combinaison à doses fixes de lédipasvir et de sofosbuvir (vendu sous le nom de Harvoni) pour le traitement du génotype 1 du VHC. Ce régime complet en un seul comprimé contient ce qui suit :

- lédipasvir : 90 mg
- sofosbuvir : 400 mg

Harvoni se prend une fois par jour, avec ou sans nourriture.

## Sirius

Pour un essai portant le nom de Sirius, des chercheurs ont inscrit des participants présentant les caractéristiques cliniques suivantes :

- infection au génotype 1 du VHC
- lésions hépatiques graves (cirrhose)
- traitement antérieur inefficace par interféron et ribavirine, avec ou sans les antiviraux à action directe (AAD) de première génération bocéprévir ou télaprévir

Les participants ont été répartis au hasard pour recevoir l'un des traitements suivants :

- lédipasvir + sofosbuvir + placebo pendant 24 semaines : 77 personnes
- placebo pendant 12 semaines, suivi de lédipasvir + sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines : 77 personnes

Comme c'est la norme dans les essais cliniques sur le VHC menés à l'époque actuelle, la dose de ribavirine était fondée sur le poids corporel du participant. Les personnes pesant moins de 75 kg recevaient 1 000 mg/jour et celles pesant 75 kg ou plus en recevaient 1 200 mg/jour.

Les médecins ont choisi l'un des moyens suivants pour évaluer l'état de santé du foie des participants :

- prélèvement et analyse d'un petit fragment du foie (biopsie)
- échographie spécialisée appelée Fibroscan
- série de tests sanguins regroupés sous le nom de FibroTest

Le profil moyen des participants était le suivant :

- 75 % d'hommes et 25 % de femmes
- âge : 57 ans
- souche du VHC : le génotype 1a était le plus courant car il était présent chez 63 % des participants
- charge virale en VHC : 6,5 log
- taux très faible de plaquettes dans le sang : 18 %
- gonflement de vaisseaux sanguins dans la gorge et l'abdomen : 20 %

## Résultats : RVS<sub>12</sub>

Les participants ont obtenu une RVS<sub>12</sub> dans les proportions suivantes :

- lédipasvir + sofosbuvir + placebo pendant 24 semaines : 97 % ont obtenu une RVS<sub>12</sub>
- lédipasvir + sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines : 96 % ont obtenu une RVS<sub>12</sub>

## Autres résultats

Dans l'ensemble, que la ribavirine ait été utilisée ou pas, les chercheurs ont constaté des améliorations significatives chez les participants ayant obtenu

une RVS<sub>12</sub> lorsqu'ils ont vérifié les résultats des tests sanguins suivants :

- taux de protéine (albumine)
- taux de l'enzyme hépatique ALT
- taux du produit de déchets bilirubine

### Résultats : complications et effets secondaires

Des taux élevés d'effets secondaires potentiels ont été signalés par les participants qui suivaient les régimes suivants :

- placebo : 82 %
- lédipasvir + sofosbuvir : 87 %
- lédipasvir + sofosbuvir + ribavirine : 96 %

Notons que les participants ont tendance à signaler de nombreux effets secondaires et complications possibles lors des essais cliniques. On utilise le terme « effets indésirables » pour qualifier l'ensemble des effets secondaires et des complications. Les chercheurs doivent évaluer les effets indésirables afin de déterminer s'il s'agit bel et bien d'effets secondaires des médicaments ou encore s'ils sont attribuables à la maladie provoquée par le VHC (ou par le VIH dans certains cas) ou à une autre cause.

À la suite de l'analyse effectuée lors de l'essai Sirius, les chercheurs ont associé des effets secondaires « graves » aux régimes suivants :

- placebo : zéro
- lédipasvir + sofosbuvir : une personne
- lédipasvir + sofosbuvir + ribavirine : zéro

Des effets secondaires moins graves se sont produits dans les proportions suivantes :

- placebo : 23 %
- lédipasvir + sofosbuvir : 31 %
- lédipasvir + sofosbuvir + ribavirine : 19 %

Les cas d'anémie étaient plutôt rares et ne touchaient qu'une personne recevant le placebo et trois autres recevant la combinaison lédipasvir + sofosbuvir + ribavirine.

Deux personnes recevant les régimes suivants ont quitté prématurément l'étude :

- placebo : une personne à cause de l'aggravation de ses lésions hépatiques

- lédipasvir + sofosbuvir + ribavirine : une personne à cause d'une arthrite induite par une infection bactérienne

Les complications et/ou effets secondaires suivants étaient d'intensité légère à modérée :

#### Faiblesse générale

- placebo – 31 %
- lédipasvir + sofosbuvir : 58 %
- lédipasvir + sofosbuvir + ribavirine : 45 %

#### Maux de tête

- placebo – 21 %
- lédipasvir + sofosbuvir : 27 %
- lédipasvir + sofosbuvir + ribavirine : 40 %

#### Démangeaisons cutanées

- placebo – 18 %
- lédipasvir + sofosbuvir : 58 %
- lédipasvir + sofosbuvir + ribavirine : 45 %

#### Peau sèche

- placebo – 8 %
- lédipasvir + sofosbuvir : 16 %
- lédipasvir + sofosbuvir + ribavirine : 5 %

#### Difficulté à s'endormir

- placebo – 12 %
- lédipasvir + sofosbuvir : 22 %
- lédipasvir + sofosbuvir + ribavirine : 17 %

#### Nausée

- placebo – 10 %
- lédipasvir + sofosbuvir : 18 %
- lédipasvir + sofosbuvir + ribavirine : 10 %

#### Fatigue

- placebo – 4 %
- lédipasvir + sofosbuvir : 9 %
- lédipasvir + sofosbuvir + ribavirine : 19 %

#### Douleurs osseuses et/ou articulaires

- placebo – 6 %
- lédipasvir + sofosbuvir : 8 %
- lédipasvir + sofosbuvir + ribavirine : 15 %

#### Bronchite

- placebo – 1 %
- lédipasvir + sofosbuvir : 5 %
- lédipasvir + sofosbuvir + ribavirine : 17 %

## Points clés

Parmi les participants dont le régime antérieur à base d'interféron avait échoué et qui avaient la cirrhose, 97 % ont obtenu une RVS<sub>12</sub> grâce au traitement de 24 semaines par la combinaison lédipasvir + sofosbuvir + placebo ou au traitement de 12 semaines par la combinaison lédipasvir + sofosbuvir + ribavirine.

Il n'y avait que deux effets secondaires, soit les maux de tête et la fatigue, qui se produisaient considérablement plus fréquemment chez les personnes recevant le lédipasvir et le sofosbuvir que chez les participants recevant le placebo.

La plupart des effets secondaires étaient d'intensité légère à modérée.

### RÉFÉRENCE :

Bourlière M, Bronowicki J, de Ledinghen V, et al. Ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination is safe and efficacious in cirrhotic patients who have previously failed protease-inhibitor-based triple therapy. In: Program and abstracts of *The Liver Meeting*, 7-11 November 2014. Abstract LB-6.

## D. Lédipasvir + sofosbuvir après l'échec d'un traitement antérieur comportant le sofosbuvir

À l'époque qui a précédé l'arrivée du lédipasvir, les essais cliniques sur les régimes à base de sofosbuvir (tels que sofosbuvir + ribavirine ou sofosbuvir + interféron + ribavirine) donnaient généralement lieu à des taux de RVS<sub>12</sub> élevés. Il y avait toutefois des cas où les personnes recevant ces régimes comportant du sofosbuvir ne guérissaient pas du VHC.

Des chercheurs ont inscrit 51 personnes qui n'avaient pas guéri sous l'effet d'un régime à base de sofosbuvir et les ont traitées à nouveau avec la combinaison puissante lédipasvir + sofosbuvir pendant 12 semaines.

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

- 61 % d'hommes 39 % de femmes
- âge : 54 ans
- génotype 1a du VHC : 59 %
- charge virale en VHC : 6,2 log

## Résultats

Sur 51 participants, 50 (98 %) ont obtenu une RVS<sub>12</sub>.

Chez un participant qui a rechuté, les techniciens ont découvert la présence du génotype 3a du VHC. Notons que la combinaison lédipasvir + sofosbuvir n'est pas très efficace contre cette souche du VHC.

### RÉFÉRENCE :

Wyles DL, Pockros PJ, Yang JC, et al. Retreatment of patients who failed prior sofosbuvir-based regimens with all oral fixed-dose combination ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirin for 12 weeks. In: Program and abstracts of *The Liver Meeting*, 7-11 November 2014. Abstract 235.

## E. Classement de l'insuffisance hépatique grave et prévision de la survie

Les chercheurs ont mis au point un système de classement pour prévoir les chances de survie des personnes atteintes de graves lésions hépatiques. Le système en question s'appelle le score de Child-Turcotte-Pugh (ou de Child-Pugh), dont on rencontre parfois l'abréviation CTP. Ce système de classement tient compte de plusieurs résultats de laboratoire ainsi que de la gravité des symptômes. Le score de Child-Pugh comporte trois catégories : A, B et C. En général, plus le score est élevé, plus les chances de survie diminuent. Voici quelques exemples :

- Score de Child-Pugh A avec 5 à 6 points : le patient a 100 % de chances de survivre pendant un an et 85 % de chances de survivre pendant deux ans.
- Score de Child-Pugh B avec 7 à 9 points : le patient a 81 % de chances de survivre pendant un an et 57 % de chances de survivre pendant deux ans.
- Score de Child-Pugh C avec 10 à 15 points : le patient a 45 % de chances de survivre pendant un an et 35 % de chances de survivre pendant deux ans.

Nous faisons référence au score de Child-Pugh dans plusieurs articles de ce numéro de *TraitementSida*.