

Disponible sur le World Wide Web à l'adresse
www.catie.ca/fr/traitementactualites

Table des matières

I MÉDICAMENTS ANTI-VHC

- | | | | |
|---|---|---|----|
| A. L'arrivée d'Epclusa : sofosbuvir + velpatasvir | 2 | H. Des médecins de Vienne recommandent la prudence pour évaluer les associations éventuelles entre la récurrence du cancer du foie et l'usage d'AAD | 10 |
| B. Les AAD s'avèrent très tolérables (et efficaces) chez des personnes souffrant de problèmes de santé mentale | 2 | I. Des chercheurs de Bologne ne trouvent aucun lien entre les AAD et le cancer du foie | 11 |
| C. L'équipe d'une clinique de Vancouver constate de faibles taux de réinfection par le VHC après la guérison | 4 | J. Une revue d'envergure de trois études françaises ne découvre aucun lien entre les AAD et la récurrence du cancer du foie | 12 |
| D. Les agents antiacides et le traitement du VHC | 5 | K. Mise en contexte : Apprendre à connaître les médicaments anti-VHC et les classes | 13 |
| E. Appel à la prudence face aux allégations suggérant une augmentation du risque de récurrence du cancer du foie sous l'effet des AAD | 6 | L. Sofosbuvir + velpatasvir + ribavirine pour le retraitement | 13 |
| F. Retour sur les taux de cancer du foie chez les personnes traitées par interféron | 7 | M. Sofosbuvir + velpatasvir pour la co-infection au VIH | 15 |
| G. Barcelone : on signale des cas inattendus de cancer du foie chez des personnes recevant un traitement par AAD | 8 | N. Sofosbuvir + velpatasvir : interactions avec d'autres médicaments | 16 |
| | | O. Sofosbuvir + velpatasvir : amélioration de la qualité de vie, de l'énergie et de la santé émotionnelle et mentale | 17 |

produit par



La source canadienne
de renseignements sur
le VIH et l'hépatite C

555, rue Richmond Ouest, bureau 505, boîte 1104
Toronto (Ontario) M5V 3B1 Canada
téléphone : 416.203.7122
sans frais : 1.800.263.1638
télécopieur : 416.203.8284
site Web : www.catie.ca
numéro d'organisme de bienfaisance : 13225 8740 RR

I MÉDICAMENTS ANTI-VHC

A. L'arrivée d'Epclusa : sofosbuvir + velpatasvir

La compagnie pharmaceutique Gilead Sciences a mis au point diverses combinaisons de médicaments anti-hépatite C (VHC). L'une d'entre elles contient les deux médicaments suivants :

- sofosbuvir 400 mg
- velpatasvir (anciennement le GS-5816) 100 mg

Ces deux médicaments sont offerts sous forme de coformulation, c'est-à-dire en un seul comprimé que l'on prend une fois par jour. Le médicament se vend sous le nom de marque Epclusa.

Lors des essais cliniques, la combinaison sofosbuvir + velpatasvir s'est révélée très efficace pour le traitement des adultes atteints de l'infection chronique au VHC, les taux de guérison ayant généralement excédé les 90 %. Cette combinaison a été efficace contre une large gamme de souches ou génotypes du VHC, soit les génotypes 1 à 6.

Epclusa a été approuvé au Canada en juillet 2016 et est également approuvé aux États-Unis et dans l'Union européenne.

Dans ce numéro de *TraitementActualités*, nous rendons compte de l'efficacité d'Epclusa dans les cas de retraitement du VHC et les cas de co-infection VIH/VHC. De plus, nous fournissons de l'information sur certaines interactions entre Epclusa et d'autres médicaments.

Pour en savoir plus sur Epclusa, consultez les documents suivants :

Le traitement anti-hépatite C Epclusa est approuvé au Canada : Ce qu'il faut savoir – (*Nouvelles CATIE*, le 20 juillet 2016)

Le velpatasvir fait ses débuts pour le traitement de l'hépatite C – (*Nouvelles CATIE*, le 23 novembre 2015)

Le sofosbuvir et le velpatasvir contre la cirrhose liée à l'hépatite C – (*Nouvelles CATIE*, le 30 novembre 2015)

La combinaison sofosbuvir + velpatasvir pour les génotypes 2 et 3 de l'hépatite C – (*Nouvelles CATIE*, le 7 décembre 2015)

B. Les AAD s'avèrent très tolérables (et efficaces) chez des personnes souffrant de problèmes de santé mentale

Des chercheurs à l'Université du Maryland et aux National Institutes of Health (NIH) des États-Unis ont constaté une prévalence relativement élevée de problèmes de santé mentale parmi certaines personnes qui cherchaient un traitement contre l'infection chronique au virus de l'hépatite C (VHC). Rappelons que les médicaments utilisés historiquement pour traiter le VHC, soit l'interféron et la ribavirine, peuvent exercer des effets considérables sur la santé mentale de certaines personnes. À mesure que de nouveaux médicaments anti-VHC puissants (appelés antiviraux à action directe) verront le jour au Canada et dans d'autres pays à revenu élevé, il sera important d'en évaluer formellement l'impact sur la santé mentale. Lors de l'étude en question ici, on n'a pas découvert de lien causal entre les AAD évalués et la dépression, l'anxiété ou tout autre problème de santé mentale, contrairement au médicament anti-VHC plus ancien l'interféron. De plus, les taux de dépression ont chuté après la guérison des participants.

Détails de l'étude

Lors d'une sous-étude menée dans le cadre de trois essais cliniques importants, des chercheurs ont revu les données recueillies auprès d'un petit sous-groupe de 45 participants (qui appartenaient à un groupe plus nombreux inscrit aux trois essais cliniques). Voici la répartition des participants dans les différents volets de la sous-étude sur la santé mentale :

- Spare : sofosbuvir + ribavirine; 23 participants
- Synergy-A : sofosbuvir + lédipasvir; 7 participants
- Eradicate : sofosbuvir + lédipasvir; 15 participants

Les participants étaient en moyenne dans la mi-cinquantaine; 60 % étaient des hommes et 40 % des femmes.

On a évalué les participants pour détecter la présence de problèmes de santé mentale avant, pendant et après l'étude.

On trouve ci-dessous la distribution globale des problèmes de santé mentale au début de l'étude (avant la prise d'AAD). Comme la proportion de personnes vivant avec un diagnostic particulier variait lors de chaque essai clinique, nous présentons ici la fourchette des pourcentages pour les trois études :

- dépression : entre 53 % et 61 % des participants
- anxiété : entre 7 % et 43 % des participants
- trouble bipolaire : entre 17 % et 43 % des participants
- trouble de stress post-traumatique : entre 7 % et 20 % des participants

Un participant souffrait de schizophrénie.

Efficacité des AAD

Selon l'équipe de recherche, lors des trois essais cliniques, les taux de guérison n'ont pas différé de façon importante entre les personnes souffrant de problèmes de santé mentale et les personnes n'ayant pas ce genre de problèmes. Lors de l'étude Synergy-A, pendant laquelle un seul AAD était utilisé (sofosbuvir), les taux de guérison allaient de 61 % à 68 %. Toutefois, lors des deux autres essais, qui incluaient l'usage de deux AAD (sofosbuvir + lédipasvir), les taux de guérison allaient de 97 % à 100 %.

Évaluation de la dépression

En moyenne, les chercheurs ont trouvé que l'intensité de la dépression baissait pendant que les participants faisaient partie de l'étude et qu'ils prenaient des AAD. Lorsque le traitement par AAD a pris fin, les participants étaient moins déprimés que lors du début de ce traitement. Il ne faut pas cependant interpréter cette observation comme la preuve d'un effet antidépresseur des AAD. Il est plutôt probable que la santé mentale (et physique) des participants s'est améliorée parce qu'on les traitait avec des médicaments anti-VHC puissants qui les ont guéris dans la majorité des cas. L'infection chronique au VHC

cause de l'inflammation. Dans certains cas, il est théoriquement possible que l'augmentation des taux de protéines associées à l'inflammation accroisse le risque de dépression chez les personnes qui sont sujettes à cette maladie et/ou à l'anxiété. Lors d'une autre étude dont nous rendons compte plus loin dans ce numéro de *TraitementActualités*, on a constaté une amélioration de la santé physique et mentale des personnes guéries par des AAD.

À titre de comparaison, les chercheurs ont examiné des données recueillies antérieurement auprès de participants traités par interféron. Ils ont trouvé que les taux de dépression étaient plus élevés lorsque les participants recevaient l'interféron et ce, même après l'arrêt du traitement par ce dernier, comparativement aux participants traités par AAD.

Autres évaluations

Les chercheurs ont également vérifié certaines mesures qui auraient pu être influencées par l'état de santé mentale des participants, y compris les suivantes :

- capacité des participants de se présenter à la clinique de l'étude selon les besoins
- concentration d'AAD dans les échantillons de sang des participants

Les chercheurs ont trouvé que l'état de santé mentale des patients n'a pas eu d'impact sur ces facteurs.

Point à retenir

Il importe de se rappeler que cette analyse faite par les chercheurs portait sur une sous-étude menée dans le cadre de trois essais cliniques d'envergure. De plus, l'objectif principal des trois grands essais cliniques consistait à évaluer la capacité des AAD à guérir les gens de l'hépatite C. Ces deux limitations font en sorte que l'analyse de la sous-étude sur les AAD et la dépression n'est pas définitive. Il n'empêche que les résultats de la sous-étude sur la santé mentale sont importants et laissent croire que les AAD ne causent pas la dépression; au contraire, il se pourrait même que les AAD réduisent les sentiments de dépression parce qu'ils guérissent le VHC, qui est une infection virale chronique.

RÉFÉRENCES :

1. Tang L, Masur J, Sims Z, et al. High tolerability and sustained virologic response with sofosbuvir-based therapy among patients with mental health disease. *The International Liver Congress*, 13-17 April 2017, Barcelona, Spain. Abstract SAT-203.
2. Curry MP, Moczynski NP, Liu L, et al. The effect of sustained virologic response on cerebral metabolism and neurocognition in patients with chronic genotype 1 HCV infection. *The International Liver Congress*, 13-17 April 2017, Barcelona, Spain. Abstract SAT-215.
3. Golabi P, Elshekh E, Karrar A, et al. The levels of monoamine neurotransmitters in HCV patients treated with ledipasvir/sofosbuvir. *The International Liver Congress*, 13-17 April 2017, Barcelona, Spain. Abstract SAT-201.

C. L'équipe d'une clinique de Vancouver constate de faibles taux de réinfection par le VHC après la guérison

Les personnes qui partagent du matériel servant à la consommation de drogues courent des risques élevés de contracter des microbes, y compris le virus de l'hépatite C (VHC) et le VIH. Au cours des cinq dernières années, des médicaments puissants appelés AAD (antiviraux à action directe) ont vu le jour pour le traitement de l'infection au VHC, et le nombre de personnes guéries a augmenté en conséquence. Cependant, si l'on ne parvient pas à résoudre les facteurs qui poussent les gens à consommer, dont les dépendances et les problèmes de santé mentale, entre autres, la réinfection peut se produire dans certains cas.

Pour examiner la question de la réinfection, des chercheurs à la clinique des maladies infectieuses de Vancouver ont passé en revue les dossiers médicaux de plusieurs centaines de personnes qui avaient été traitées pour le VHC et guéries. Ils ont trouvé que le nombre de cas de réinfection était faible. Ce faible taux de réinfection est sans doute attribuable en grande partie à l'approche multidisciplinaire adoptée par la clinique en ce qui a trait à l'infection au VHC et à la consommation de drogues.

Détails de l'étude

Les chercheurs se sont concentrés sur 340 participants qui s'étaient tous injectés des drogues auparavant (la cocaïne et l'héroïne dans la majorité des cas). Les participants avaient le profil moyen suivant pendant qu'ils suivaient leur traitement :

- âge : 53 ans
- 75 % d'hommes et 25 % de femmes
- co-infection au VIH et au VHC : 52 %
- environ 36 % des participants suivaient un traitement de substitution aux opioïdes en même temps que leur traitement contre le VHC

Les participants guéris retournaient tous les six mois à la clinique pour faire l'objet d'un suivi clinique et de laboratoire qui incluait un test conçu pour rechercher le matériel génétique du VHC. Ce test permet de déterminer si une infection active au VHC est présente. Si le suivi de laboratoire de routine détectait des taux élevés d'enzymes hépatiques dans le sang, ou encore si le patient éprouvait des symptômes suggérant la présence d'une infection au VHC, le personnel de la clinique demandait des tests de recherche du matériel génétique du VHC plus fréquents.

Résultats

Sur 340 participants, 306 (90 %) ont guéri du VHC. Sur les personnes guéries, environ 38 % ont continué à s'injecter des drogues.

Après une période de suivi moyenne de deux ans et demi, les chercheurs ont constaté que quatre participants sur 306 (à peu près 1 %) avaient contracté de nouveau le VHC.

Accent sur les cas de réinfection

Voici un bref profil des quatre cas en question :

- tous étaient des hommes
- tous avaient entre 47 et 60 ans
- tous utilisaient des amphétamines, et trois sur quatre utilisaient aussi de l'héroïne
- deux hommes assistaient aux réunions d'un groupe de soutien
- chez trois hommes, on avait diagnostiqué des problèmes de santé mentale, y compris la dépression, le trouble bipolaire et la schizophrénie

Les chercheurs de Vancouver ont souligné que le taux de réinfection par le VHC était très faible. Ils ont également affirmé que le risque de réinfection parmi les personnes qui consomment des drogues et qui reçoivent un soutien psychologique est sans doute faible. Il est probable que les approches

multidisciplinaires intensifiées encadrant les soins et le soutien des personnes se rétablissant d'une infection au VHC et d'une dépendance continueront d'aider à minimiser les taux de réinfection.

RÉFÉRENCE :

Hakobyan S. HCV re-infection in high-risk people who inject drugs. *The International Liver Congress*, 13-17 April 2017, Barcelona, Spain. Abstract SAT-272.

D. Les agents antiacides et le traitement du VHC

Certains antiviraux à action directe (AAD) utilisés pour le traitement du virus de l'hépatite C (VHC), y compris le lédipasvir (dans Harvoni), ont besoin d'un environnement acide dans l'estomac pour maximiser leur absorption. Cependant, de nombreuses personnes, y compris certaines personnes atteintes du VHC, prennent régulièrement des agents antiacides comme les suivants :

- pilules ou liquides contenant du calcium et/ou du magnésium
- classe de médicaments appelés inhibiteurs des récepteurs H2 : les exemples d'usage courant incluent la cimétidine (Tagamet) et la ranitidine (Zantac)
- IPP (inhibiteurs de la pompe à protons) : ésoméprazole (Nexium, Vimovo), oméprazole (Losec, Prilosec) et pantoprazole (Pantoloc)

Il est possible que les antiacides réduisent l'absorption du lédipasvir et, ainsi, sa capacité d'aider à guérir l'infection au VHC. Lors d'une étude par observation portant le nom de Target, on a fait état d'une association entre l'usage d'agents antiacides et une baisse de l'efficacité de Harvoni (sofosbuvir-lédipasvir). Lors de l'étude Target, les participants qui utilisaient des IPP ont connu un taux de guérison de 93 %, comparativement à 98 % chez les personnes n'ayant pas pris d'IPP.

Les associations sont simplement ce que ce mot laisse entendre; elles ne sont pas concluantes. À la lumière des résultats de l'étude Target, des chercheurs à l'Hôpital d'Ottawa ont voulu analyser leur base de données portant sur des patients traités par des régimes d'AAD sans interféron. Les chercheurs ont également évalué

l'utilisation d'agents antiacides par les patients, et plus particulièrement l'usage d'inhibiteurs des récepteurs H2 et d'IPP. Un total de 168 personnes ont pris part à l'étude.

Avant de commencer leur traitement par AAD, 24 % des participants à l'étude menée à l'Hôpital d'Ottawa prenaient des IPP et 2 % d'entre eux prenaient des inhibiteurs des récepteurs H2. Les chercheurs ont constaté que, parmi les 168 participants, ceux présentant une cicatrisation grave du foie (cirrhose) étaient plus susceptibles d'utiliser des inhibiteurs des récepteurs H2 ou des IPP. En tout, parmi les participants qui prenaient des IPP avant de commencer leur traitement par AAD, 93 % ont continué de prendre des IPP (une fois par jour) pendant leur traitement par AAD. On n'a constaté aucune différence entre le taux de guérison des personnes utilisant des IPP et celui des personnes qui n'utilisaient aucun agent antiacide.

Détails de l'étude

Le profil moyen des 168 participants à l'étude menée à l'Hôpital d'Ottawa était le suivant :

- âge : 56 ans
- 63 % d'hommes, 37 % de femmes
- souches courantes du VHC : génotypes 1a et 1b
- des médecins avaient diagnostiqué la cirrhose chez 45 % des participants

Au cours de l'étude, on a utilisé les régimes suivants :

- sofosbuvir + lédipasvir (avec ou sans ribavirine) : 51 %
- sofosbuvir + ribavirine : 15 %
- sofosbuvir + siméprévir (avec ou sans ribavirine) : 31 %
- autres régimes (non spécifiés) : 3 %

Résultats

En général, les taux de guérison étaient élevés parmi ce groupe de participants, soit plus de 90 %. Les agents antiacides n'ont pas eu d'impact statistiquement significatif sur les taux de guérison associés aux régimes d'AAD. Lorsque l'on a évalué des sous-groupes de participants, tels que les personnes ayant le génotype difficile à traiter 1a, celles atteintes de cirrhose ou celles n'ayant reçu

que la combinaison sofosbuvir + lédipasvir, on n'a pas non plus constaté d'impact important sur les taux de guérison causé par les agents antiacides.

Vers l'avenir

Pour minimiser tout impact négatif éventuel que les agents antiacides auraient sur les taux de guérison, les chercheurs d'Ottawa recommandent que la posologie de ces médicaments soit limitée à une prise par jour. De plus, ils encouragent les médecins qui prennent soin de personnes atteintes du VHC à réévaluer le besoin réel qu'ont ces personnes d'agents antiacides.

RÉFÉRENCE :

DeVreese L, Giguère P, Cooper C. Influence of proton pump inhibitors and H2 receptor antagonists on direct-acting antiviral HCV sustained virologic response. *The International Liver Congress*, 13-17 April 2017, Barcelona, Spain. Abstract SAT-200.

E. Appel à la prudence face aux allégations suggérant une augmentation du risque de récurrence du cancer du foie sous l'effet des AAD

Le virus de l'hépatite C (VHC) infecte le foie et y cause de l'inflammation. Si l'infection n'est pas traitée, elle provoque aussi une perte graduelle de tissu hépatique sain et son remplacement par du tissu cicatriciel inutile dans le cadre d'un processus appelé fibrose. À mesure que la cicatrisation se propage dans le foie, l'organe devient de plus en plus dysfonctionnel, ce qui entraîne des complications, des infections graves et, finalement, l'insuffisance hépatique. L'accumulation de tissu cicatriciel augmente aussi le risque de cancer du foie.

L'arrivée des puissants médicaments anti-hépatite C oraux appelés antiviraux à action directe (AAD) a augmenté énormément les chances de guérison pour les personnes atteintes de l'infection au VHC. Lors des essais cliniques, les taux de guérison s'élèvent généralement à 95 % ou plus sous l'effet des AAD modernes.

Les résultats d'études par observation menées aux États-Unis (consultez Une étude américaine examine la durabilité à long terme de la guérison, le risque de rechute et de cancer du foie dans

TraitementActualités 215) et en France portent à croire que, après qu'une personne guérit du VHC, elle court encore un faible risque résiduel d'éprouver des symptômes associés à la cirrhose. Dans certains cas, elle court aussi temporairement un faible risque de cancer du foie. Les risques semblent être les plus élevés chez les personnes atteintes de cirrhose. Cependant, le risque de ce genre de complications diminue après la guérison, et les données recueillies à ce jour semblent indiquer qu'il est extrêmement faible deux ans après la guérison.

Récemment, des rapports suggérant la possibilité d'une augmentation inattendue des taux de récurrence du cancer du foie ont paru lors de diverses conférences et dans des revues médicales. Ces rapports ont émergé de cliniques de Barcelone et de Vienne, mais il est possible que des cliniques d'autres villes leur fassent écho à l'avenir.

Comment devrait-on interpréter cette nouvelle? Nous encourageons nos lecteurs à lire ces rapports avec prudence. Plusieurs raisons pourraient expliquer la récurrence de tels cancers, et nous en parlons plus loin dans ce numéro de *TraitementActualités*. En général, les rapports en question sont fondés sur des bases de données relativement petites par rapport à celles des essais cliniques. Il est peu probable que les petites bases de données de ce genre représentent l'ensemble des personnes courant un risque élevé de cancer du foie. Pour cette raison et d'autres, le lien que certains chercheurs tentent de faire entre l'usage d'AAD et la récurrence du cancer du foie n'est pas solide et pourrait être attribuable au hasard.

Il importe de se rappeler que, habituellement, les tumeurs n'apparaissent pas soudainement. De façon générale, les cellules se transforment lentement en un état anormal, et seul un certain nombre de ces cellules anormales deviennent des cancers, alors que d'autres se transforment en tumeurs bénignes. Ainsi, les cellules du foie qui se transforment en cancers mettent du temps à se développer et à former des tumeurs volumineuses qu'il est possible de détecter avec des appareils de balayage (*scans*). Même si les échographies effectuées tous les six mois sont considérées comme un élément fondamental du dépistage des tumeurs hépatiques, elles ne sont pas parfaites et ne détectent pas les tumeurs dans tous les cas. En fait, il n'existe aucune technologie de balayage parfaite en ce qui concerne la détection des tumeurs du foie. Par conséquent,

il est possible que certaines personnes figurant dans les rapports que nous présenterons plus loin avaient déjà un cancer qui n'a cependant été détecté que beaucoup plus tard. Cela aurait pu semer la confusion parmi certains médecins lorsqu'ils essayaient de faire un lien entre l'apparition ou la récurrence d'un cancer du foie et l'exposition aux AAD. De plus, comme le cancer du foie ne cause pas généralement de symptômes avant d'atteindre une phase avancée, certains patients et leurs médecins pourraient ignorer qu'un cancer s'est formé et se développe encore.

Il est également possible que les rapports fondés sur les petites bases de données de Barcelone et de Vienne incluent un nombre disproportionné de personnes courant un risque très élevé de récurrence du cancer du foie. Ce risque élevé pourrait être attribuable aux antécédents médicaux de la personne, au type de tumeur(s) hépatique(s) diagnostiquée(s) antérieurement et, éventuellement, au genre de traitement anticancéreux administré.

Ensemble, tous les facteurs mentionnés ici affaiblissent l'association entre l'usage d'AAD et l'augmentation du risque de récurrence du cancer du foie.

Quelle que soit la cause de l'augmentation apparente du risque de récurrence du cancer du foie, il n'existe pas de données probantes indiquant que les AAD causent le cancer du foie et augmentent le risque de sa récurrence. Même si les rapports provenant de Barcelone et de Vienne sont intéressants, ils sont fondés sur un nombre relativement faible de patients et ne sont pas définitifs. Les médecins qui ont revu les rapports de Barcelone et de Vienne recommandent vivement des dépistages réguliers du cancer du foie chez les personnes guéries du VHC qui courent un risque élevé de cancer du foie à cause de la cirrhose ou d'un cancer semblable antérieur.

F. Retour sur les taux de cancer du foie chez les personnes traitées par interféron

Historiquement, le traitement de l'infection chronique au virus de l'hépatite C (VHC) reposait sur des injections hebdomadaires d'interféron accompagnées de doses quotidiennes orales de l'antiviral à large spectre ribavirine. Il fallait prendre

les deux médicaments pendant 48 semaines. Au mieux, les effets secondaires de ce traitement étaient très désagréables, et la combinaison n'était pas très efficace.

De nos jours au Canada et dans les autres pays à revenu élevé, on dispose de régimes sans interféron plus sécuritaires et plus efficaces qui sont fondés sur des médicaments appelés antiviraux à action directe (AAD). Au cours de la prochaine année, d'autres combinaisons d'AAD puissantes seront homologuées.

Revoir l'impact de l'interféron

Des chercheurs à l'Université de Toronto ont effectué une analyse rigoureuse (appelée revue systématique ou méta-analyse) de 37 études publiées lors desquelles l'interféron avait été utilisé pour le traitement de l'infection au VHC. Ces études incluaient des données portant sur 22 858 participants. Le taux de guérison global (également appelé réponse virologique soutenue ou RVS) a été de 48 %. Parmi les participants guéris, 3 % ont présenté subséquemment un cancer du foie. Parmi les participants qui n'ont pas guéri de l'hépatite C, le taux de cancer du foie subséquent a atteint 12 %.

En détail

La plupart des études analysées étaient des études rétrospectives. Autrement dit, les données analysées avaient été recueillies dans le passé pour une raison particulière, puis on les a analysées de nouveau pour une raison différente. Seules quelques-unes des études analysées avaient recueilli des données sur des facteurs comme la présence d'un diabète de type 2 et la consommation d'alcool. Ainsi, l'équipe torontoise n'a pas été en mesure d'évaluer l'impact éventuel de ces facteurs sur le risque subséquent de cancer du foie. Il n'empêche que des données portant sur un grand nombre de patients ont été évaluées dans le cadre de cette revue, ce qui fournit une très bonne idée du risque de cancer du foie parmi les personnes traitées par interféron.

Selon l'équipe torontoise, le risque de faire subséquemment un cancer du foie a baissé de 76 % chez les participants traités par interféron qui ont guéri de l'hépatite C.

Cette analyse effectuée par les chercheurs de Toronto est utile et arrive à un moment propice. Elle pourra être utilisée à titre de référence pour comparer les taux de cancer du foie parmi les personnes recevant les AAD modernes.

RÉFÉRENCE :

Hosni A, Hansen T, Sampalis J, et al. The development of hepatocellular carcinoma in patients who have obtained a sustained virologic response (SVR) vs. no SVR after antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *American Society of Clinical Oncology Annual Meeting*, Chicago, 3-7 June 2016. Abstract 1551.

G. Barcelone : on signale des cas inattendus de cancer du foie chez des personnes recevant un traitement par AAD

Des médecins de Barcelone ont récemment fait état d'une augmentation inattendue du taux de récurrence du cancer du foie parmi des personnes qui avaient suivi ou qui suivaient encore un traitement contre l'infection chronique au virus de l'hépatite C (VHC) associant de nouveaux médicaments oraux puissants appelés antiviraux à action directe (AAD). Tous les participants avaient été traités auparavant pour un cancer du foie. Et ils avaient été traités avec succès pour l'hépatite C par différentes combinaisons d'AAD. Dans leur rapport, les médecins de Barcelone se sont concentrés sur les patients traités pour le VHC entre octobre 2014 et décembre 2015.

Nous encourageons nos lecteurs à aborder ce rapport de Barcelone avec prudence. Le lien possible entre l'exposition aux AAD et la récurrence du cancer du foie pourrait être une association née du hasard. Même si des dizaines de milliers de personnes ont été traitées par AAD en Amérique du Nord et en Europe, les cliniques majeures n'ont pas signalé de nombreux cas de récurrence du cancer du foie parmi ces patients. Il est possible que l'analyse faite à Barcelone ait été faussée par inadvertance par le faible nombre de patients en question et par l'inclusion dans le rapport de personnes courant un risque très élevé de récurrence du cancer du foie.

Détails de l'étude

Comme tous les participants avaient suivi un traitement contre le cancer du foie, on les considérait subséquentement comme guéris, et ils faisaient l'objet d'une surveillance clinique et de laboratoire de routine destinée à détecter le retour éventuel du cancer du foie. À titre d'exemple, notons que de nombreux patients passaient tous les six mois des examens tomodensitométriques, des IRM (imagerie par résonance magnétique) et des échographies du foie.

Les médecins de Barcelone se sont concentrés sur 58 participants qui avaient le profil moyen suivant :

- âge : 66 ans
- 69 % d'hommes, 31 % de femmes
- 95 % avaient la cirrhose
- 94 % étaient infectés par le génotype 1b du VHC
- répartition de l'utilisation des régimes anti-VHC courants : Harvoni (sofosbuvir + lédirasvir) – 36 %; régime 3D (Holkira Pak : dasabuvir + ombitasvir + paritaprévir potentialisé par ritonavir) – 26 %; sofosbuvir + siméprévir – 26 %; sofosbuvir + daclatasvir – 10 %

Voici la répartition des traitements utilisés lors de la première apparition du cancer du foie :

- chirurgie : 35 %
- radiothérapie : 55 %
- injection de chimiothérapie dans la tumeur : 10 %

Résultats

Au moment où les médecins de Barcelone soumettaient leur rapport, ils soulignaient que 40 participants avaient été suivis pendant 12 semaines consécutives après la cessation du traitement par AAD. Sur ces 40 personnes, 39 (98 %) ont guéri de l'hépatite C.

Voici la situation des 18 autres participants :

- trois n'ont pas encore terminé leur traitement par AAD
- 11 ont terminé leur traitement par AAD mais leurs résultats virologiques ne sont pas encore prêts

- trois autres ont terminé leur traitement par AAD et les résultats virologiques préliminaires sont prometteurs
- une personne est morte d'une insuffisance hépatique

Accent sur le cancer du foie après le traitement par AAD

Dans l'ensemble, le groupe entier de 58 participants a été suivi pendant près de six mois, et la situation actuelle de ses membres est la suivante :

- 55 participants sont en vie
- trois participants sont morts

Chez les trois participants morts, les décès sont survenus 12, 10 et cinq mois après le début du traitement par AAD.

Un total de 15 cas de récurrence du cancer du foie ont été détectés par tomodensitométrie ou IRM.

Un taux élevé et une théorie

Les médecins de Barcelone affirment que le taux de récurrence du cancer du foie mentionné dans leur rapport est relativement élevé, soit près de 28 %. Ils ne croient pas que ce résultat soit attribuable à la détection très précoce des tumeurs grâce à un « dépistage plus intensif [du cancer du foie] ». De plus, les médecins ne croient pas que les AAD aient causé directement le cancer parce qu'ils n'ont pas trouvé d'indices probants à cet égard. Ils ont plutôt proposé une hypothèse complexe dont les éléments clés sont les suivants :

- Des milliards de copies de VHC sont produites chaque jour par les cellules du foie.
- Lorsque le régime à base d'AAD est introduit, le taux de VHC dans le sang diminue rapidement et devient indétectable, parfois en l'espace de quelques jours ou semaines.
- Cette chute énorme et relativement soudaine du taux de VHC provoque une baisse des taux de protéines associées à l'inflammation qui circulent aussi dans le sang et le système immunitaire. Il est possible que l'absence soudaine de VHC et de protéines associées à l'inflammation perturbe en quelque sorte la capacité du système immunitaire à surveiller l'évolution des tumeurs et à les maîtriser.

Nous signalons à nos lecteurs que cette hypothèse, quoique intéressante du point de vue immunologique, n'a pas été prouvée.

Contre-proposition

Les médecins de Barcelone soulignent que les revues d'essais cliniques sur les traitements à base d'interféron pour l'infection chronique au VHC n'ont trouvé aucun indice d'une augmentation du risque de cancer du foie. Même si cela est vrai, une méta-analyse effectuée par des chercheurs de l'Université de Toronto sur le traitement de l'hépatite C par interféron (mentionnée plus tôt dans ce numéro de *TraitementActualités*) a révélé qu'un faible risque de cancer du foie persistait après le traitement, même chez les personnes guéries de l'hépatite C. De plus, un rapport de Vienne, dont nous parlons également dans ce numéro de *TraitementActualités*, fait valoir que des cas de cancer du foie sont survenus parmi des personnes traitées par interféron mais pas par AAD. Dans le rapport en question, environ 11 % des participants traités par interféron ont présenté subséquemment un cancer du foie.

Des chercheurs à l'Université de Palerme en Italie ont revu le rapport de Barcelone. Ils ont publié l'avertissement suivant : « Il est difficile de faire une estimation définitive de la probabilité de la récurrence [du cancer du foie] ». Cette difficulté est attribuable à de nombreux facteurs (qui dépassent la portée de notre article).

Les médecins de Barcelone ont calculé un taux de récurrence du cancer du foie de 28 %. Selon l'équipe, ce taux dépassait ce à quoi ils s'attendaient. Cependant, selon les chercheurs italiens qui ont revu les données de Barcelone et recalculé le risque estimé de cancer du foie, le risque de récurrence aurait dû se situer entre 7 % et 13 %. Ainsi, les chercheurs italiens croient qu'il n'y a pas lieu de s'alarmer. Soulignons que le nombre de patients sur lequel les deux équipes ont fondé leurs calculs est faible et qu'il faut faire preuve de beaucoup de prudence parce que ces estimations ne sont pas solides.

Il est possible que le rapport de Barcelone recèle un défaut majeur : la base de données sur laquelle il est fondé incluait par inadvertance un grand nombre de patients qui couraient un risque très élevé de récurrence de cancer du foie. Cela aurait pu fausser les conclusions.

Quelle que ce soit la raison définitive de l'augmentation apparente du taux de récurrence du cancer du foie signalée par les médecins de Barcelone, leur rapport a déclenché des désaccords et de la controverse. Dans l'espoir d'éclaircir cette question, de nombreuses personnes travaillant dans le domaine de l'hépatologie se tourneront maintenant vers des bases de données plus grandes portant sur des centaines voire des milliers de patients.

RÉFÉRENCES :

1. Cammà C, Cabibbo G, Craxi A. Direct-acting antiviral agents and risk for HCC early recurrence: much ado about nothing. *Journal of Hepatology*. 2016; *in press*.
2. Reig M, Mariño Z, Perelló C, et al. Unexpected early tumor recurrence in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma undergoing interferon-free therapy: a note of caution. *Journal of Hepatology*. 2016; *in press*.
3. Reig M, Torres F, Mariño Z, et al. Reply to Cammà et al and Torres et al. *Journal of Hepatology*. 2016; *in press*.
4. Pol S. Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: The ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma (ANRS CO22 HEPATHER, CO12 CIRVIR and CO23 CUPILT cohorts). *Journal of Hepatology*. 2016; *in press*.
5. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2011 Mar;53(3):1020-2.
6. Meniconi RL, Komatsu S, Perdigao F, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma: a Western strategy that emphasizes the impact of pathologic profile of the first resection. *Surgery*. 2015 Mar;157(3):454-62.
7. Kim DJ, Clark PJ, Heimbach J, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma: importance of mRECIST response to chemoembolization and tumor size. *American Journal of Transplantation*. 2014 Jun;14(6):1383-90.

H. Des médecins de Vienne recommandent la prudence pour évaluer les associations éventuelles entre la récurrence du cancer du foie et l'usage d'AAD

Des médecins de Vienne, en Autriche, ont récemment fait état de 19 cas de cancer du foie survenus chez des personnes dont le virus de l'hépatite C (VHC) avait été traité par des antiviraux à action directe. Trois des personnes en question avaient déjà reçu un diagnostic de cancer du foie dans le passé. Presque toutes les personnes vivaient avec le VHC depuis de nombreuses années

et souffraient de ce que les chercheurs appelaient une « maladie hépatique avancée ».

Les médecins autrichiens invitent les lecteurs de leur rapport à prendre note des points suivants :

- Comme leurs patients souffraient d'une maladie hépatique avancée, ils couraient déjà un risque élevé de cancer du foie (ou de sa récurrence dans le cas des personnes précédemment diagnostiquées).
- Comme ces patients couraient déjà un risque élevé de cancer du foie, il est possible que l'apparition des tumeurs et le traitement par AAD aient coïncidé « par hasard ».
- Bien que l'échographie, et dans certains cas la tomodensitométrie ou l'IRM, soient recommandées pour le dépistage régulier du cancer du foie, les médecins soulignent que « même les meilleures méthodes d'imagerie ne peuvent exclure une petite [tumeur hépatique avec 100 % de certitude] ».

Selon les médecins, l'augmentation apparente du risque de cancer du foie chez certains patients traités par AAD pourrait être attribuable au facteur suivant :

- Âge plus avancé : ce facteur sert de substitut (à la connaissance précise de la durée de l'infection) et laisse soupçonner une infection chronique prolongée au VHC. Une infection au VHC de longue durée aurait permis une cicatrisation plus étendue du foie et, ainsi, une augmentation du risque de cancer du foie.

Les médecins autrichiens ont eu de la « difficulté à déterminer » une estimation solide du risque de cancer du foie chez la population de leur clinique. Cependant, leurs données provisoires laissent croire que le risque subséquent de cancer du foie se situe à environ 5 % chez les patients ayant guéri du VHC grâce aux AAD.

Les médecins ont également souligné que, sur 94 autres patients de leur clinique qui avaient guéri du VHC grâce à une combinaison d'interféron et de ribavirine, dix ont présenté un cancer du foie après environ huit ans de suivi. Cela correspond à un taux de cancer du foie d'environ 11 % chez les patients traités par interféron. Ce résultat s'ajoute aux données probantes attestant que le traitement à base d'interféron n'offre pas de protection à 100 % contre le risque de cancer du foie.

Selon les médecins autrichiens, leurs résultats ont plusieurs implications, dont les suivantes :

- Les patients atteints de cirrhose devraient passer des dépistages réguliers du cancer du foie même après avoir guéri du VHC.
- Le fait de traiter le plus tôt possible les patients non cirrhotiques infectés par le VHC pourrait aider à réduire leur risque futur de cancer du foie.

RÉFÉRENCES :

1. Kozbial K, Moser S, Schwarzer R, et al. Unexpected high incidence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with SVR following IFN-free DAA treatment. *Journal of Hepatology*. 2016; *in press*.
2. Cammà C, Cabibbo G, Craxi A. Direct acting antiviral agents and risk for HCC early recurrence: much ado about nothing. *Journal of Hepatology*. 2016; *in press*.
3. Reig M, Mariño Z, Perelló C, et al. Unexpected early tumor recurrence in patients with hepatitis C virus -related hepatocellular carcinoma undergoing interferon-free therapy: a note of caution. *Journal of Hepatology*. 2016; *in press*.
4. Reig M, Torres F, Mariño Z, et al. Reply to Camma et al and Torres et al. *Journal of Hepatology*. 2016; *in press*.
5. Pol S. Lack of evidence of an effect of direct acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: The ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma (ANRS CO22 HEPATHER, CO12 CIRVIR and CO23 CUPILT cohorts). *Journal of Hepatology*. 2016; *in press*.
6. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2011 Mar;53(3):1020-2.
7. Meniconi RL, Komatsu S, Perdigao F, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma: a Western strategy that emphasizes the impact of pathologic profile of the first resection. *Surgery*. 2015 Mar;157(3):454-62.
8. Kim DJ, Clark PJ, Heimbach J, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma: importance of mRECIST response to chemoembolization and tumor size. *American Journal of Transplantation*. 2014 Jun;14(6):1383-90.

I. Des chercheurs de Bologne ne trouvent aucun lien entre les AAD et le cancer du foie

Stimulés par les rapports provenant d'autres villes, des médecins de Bologne, en Italie, ont passé en revue leur base de données pour évaluer des facteurs de risque éventuels de cancer du foie et de sa récurrence chez 344 participants qu'ils avaient traités pour l'infection au virus de l'hépatite C (VHC) par antiviraux à action directe en 2015. Tous les participants avaient subi une cicatrisation

étendue du foie (cirrhose) avant le traitement par AAD et couraient donc un risque accru de cancer du foie.

Le traitement par AAD a réussi à guérir 91 % des patients. Il est important que nos lecteurs comprennent que la guérison de l'hépatite C n'entraîne pas immédiatement la résolution de la cirrhose. Une telle cicatrisation étendue du foie se produit sur une période d'années, et il faut des années au foie pour se réparer et se régénérer. Comme il y a encore du tissu cicatriciel présent durant cette période d'auto-régénération, le risque de cancer du foie perdure.

Après le traitement réussi par AAD, les participants ont été suivis pendant 24 semaines additionnelles. Subséquemment, les techniciens ont détecté un cancer du foie chez 26 patients sur 344 (8 %). Les cas de cancer du foie étaient répartis comme suit :

- 17 patients sur 59 (29 %) ayant des antécédents de cancer du foie
- neuf patients sur 285 (3 %) n'ayant pas d'antécédent de cancer du foie

La récurrence du cancer du foie mise en contexte

Les médecins de Bologne ont affirmé que, dans leur expérience, la récurrence du cancer du foie après le traitement de ce dernier « n'est pas rare ». En effet, ils ont trouvé utile de mettre les cas de cancer du foie actuels en contexte. Ils l'ont fait en se référant à une étude majeure qui avait suivi des participants traités pour le cancer du foie (et qui n'avaient pas reçu d'AAD modernes). Un an après le traitement du cancer du foie, 20 % des participants avaient vécu une récurrence de cette maladie. Les médecins de Bologne ont donc affirmé ceci : « notre découverte d'un taux de récurrence [de 29 %] chez les patients... n'était pas inattendue. »

En conclusion, les médecins ont affirmé que, chez les patients atteints de cirrhose liée au VHC, la guérison par AAD « ne semble pas réduire l'incidence du cancer du foie à court terme ».

À la lumière de leurs résultats, l'équipe bolonaise recommande l'approche suivante pour tous les patients atteints de cirrhose :

- suivi rigoureux pendant et après le traitement par AAD

- dépistage régulier du cancer du foie, même si le patient a guéri du VHC

Comme le risque de cancer du foie est influencé par la présence de cirrhose, les médecins de Bologne recommandent ceci : « Dans la mesure du possible, le traitement [par AAD] devrait commencer tôt, avant l'apparition de la cirrhose ».

RÉFÉRENCE :

Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct acting antivirals. *Journal of Hepatology*. 2016; *in press*.

J. Une revue d'envergure de trois études françaises ne découvre aucun lien entre les AAD et la récurrence du cancer du foie

Comme nous l'avons mentionné plus tôt dans ce numéro de *TraitementActualités*, des médecins de Barcelone et de Vienne ont publié des rapports suggérant que l'exposition aux antiviraux à action directe (AAD) pourrait être associée à un risque accru de cancer du foie ou de sa récurrence chez un faible nombre de patients et ce, pour une raison inconnue. Rappelons toutefois que les analyses des petites bases de données de ce genre produisent par inadvertance des conclusions faussées dans certains cas.

Pour jeter une lumière sur l'éventuelle association entre l'usage d'AAD et le risque de cancer du foie ou de sa récurrence, des chercheurs de France s'intéressant à l'évaluation des risques de cancer du foie ont effectué une revue d'envergure de trois études prospectives. Pour des raisons différentes, chacune des études avait recueilli des données auprès de 6 000 personnes traitées par AAD. Une analyse portant sur un si grand nombre de personnes donne des résultats très probants. Les analyses de grande envergure aident à réduire le risque d'interprétations faussées des résultats, comme il peut arriver par inadvertance lors des analyses portant sur un nombre beaucoup plus faible de personnes.

Les chercheurs ont trouvé que les taux de récurrence du cancer du foie étaient relativement faibles. De plus, ils n'ont constaté aucune augmentation du

risque de cancer du foie et de sa récurrence parmi les personnes traitées par AAD.

Détails et résultats de l'étude

ANRS CO22 HEPATHER

À la fin de 2015, cette étude avait recruté plus de 14 000 personnes ayant une infection active ou antérieure au VHC. Un total de 5 458 personnes ont commencé un traitement par AAD. Les chercheurs se sont concentrés sur 267 participants atteints d'une infection chronique active au VHC qui avaient reçu antérieurement un traitement contre le cancer du foie. Les chercheurs ont réparti ces 267 personnes en deux groupes : 189 d'entre elles ont été traitées subséquemment par AAD, et 78 n'ont pas été traitées. L'équipe de recherche a constaté trois différences statistiquement significatives entre les deux groupes. Spécifiquement, les utilisateurs d'AAD étaient plus susceptibles de présenter les caractéristiques suivantes :

- ils étaient légèrement plus jeunes (62 ans contre 66)
- ils étaient plus susceptibles d'être des hommes (78 % contre 73 %)
- ils étaient plus susceptibles d'avoir subi une cicatrisation du foie (78 % contre 63 %)

Malgré ces différences, il n'y avait pas de différence significative entre les taux de récurrence du cancer du foie des deux groupes.

Les chercheurs ont également souligné cinq cas de récurrence du cancer du foie parmi les personnes recevant une combinaison de sofosbuvir + interféron + ribavirine. Selon les chercheurs, ce résultat affaiblit l'argument selon lequel l'interféron offrirait une certaine protection contre l'apparition subséquente du cancer du foie.

ANRS CO12 CIRVIR

Cette étude, pour laquelle on avait recruté 1 822 personnes atteintes de cirrhose (cicatrisation grave du foie), mettait l'accent sur l'évaluation des complications de la cirrhose. L'équipe de recherche française a revu les données recueillies auprès de 1 354 participants atteints d'une cirrhose causée par l'infection au VHC. Il est important de souligner que la présence de cirrhose augmentait le risque de cancer du foie pour ces participants.

L'équipe de recherche a trouvé 77 personnes dont le cancer du foie était en rémission. Treize d'entre elles

ont subséquemment reçu des AAD. Une personne sur 13 (8 %) a vécu une récurrence du cancer du foie trois ans plus tard. À titre de comparaison, notons que parmi les 66 autres participants qui n'ont pas reçu d'AAD, 31 récurrences du cancer du foie (41 %) se sont produites.

ANRS CO23 CUPILT

Les participants à cette étude avaient été recrutés afin que les médecins puissent surveiller l'impact d'une greffe de foie sur leur santé. Les chercheurs se sont concentrés sur 314 personnes qui avaient subi une greffe de foie et qui ont subséquemment reçu des AAD. Une récurrence du cancer du foie s'est produite chez sept participants (2 %). Sur ces sept personnes, cinq sont mortes dans les cinq ans suivant la transplantation du foie. Selon les chercheurs, à en juger par l'analyse des tumeurs survenues lors du premier épisode de cancer du foie, la récurrence de celui-ci était probable dans cinq cas sur sept.

Points clés

Après avoir décortiqué les dossiers médicaux et analysé les données des trois études, qui incluaient des personnes cirrhotiques et non cirrhotiques ainsi que des receveurs d'une greffe de foie, les chercheurs n'ont trouvé aucun indice probant d'une augmentation du risque de récurrence du cancer du foie parmi les patients qui avaient été traités par AAD.

Cette conclusion devrait rassurer les patients, les médecins, les infirmières et les pharmaciens quant à l'innocuité des AAD. De plus, ces résultats font écho à d'autres études dont nous avons rendu compte dans *TraitementActualités* 215. (Une étude américaine examine la durabilité à long terme de la guérison, le risque de rechute et de cancer du foie)

RÉFÉRENCES :

- 1 Pol S. Lack of evidence of an effect of direct acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: The ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma (ANRS CO22 HEPATHER, CO12 CIRVIR and CO23 CUPILT cohorts). *Journal of Hepatology*. 2016; *in press*.
- 2 Lawitz E, Ruane P, Stedman C, et al. Long-term follow-up of patients with chronic HCV infection following treatment with direct-acting antiviral regimens: maintenance of SVR, persistence of resistance mutations and clinical outcomes. *The International Liver Congress*, 13-17 April 2016, Barcelona. Abstract 166.

K. Mise en contexte : Apprendre à connaître les médicaments anti-VHC et les classes

Dans *TraitementActualités* 215, nous avons publié un guide concis sur certaines classes de traitements utilisées contre le virus de l'hépatite C (VHC). Avant de lire les autres rapports dans ce numéro, il pourrait être utile de revoir ce guide dès maintenant (Connaissez vos médicaments et leurs classes).

L. Sofosbuvir + velpatasvir (Epclusa) + ribavirine pour le retraitement

La protéine NS5A du virus de l'hépatite C (VHC) joue un rôle important dans la fabrication des nouvelles copies du virus. Par conséquent, les compagnies ont mis au point (et continuent de le faire) des médicaments qui rendent inopérante cette protéine.

À l'heure actuelle, les médicaments approuvés qui ciblent la NS5A incluent les suivants :

- daclatasvir (Daklinza)
- elbasvir (dans Zepatier)
- lédipasvir (dans Harvoni)
- ombitasvir (dans Holkira Pak)

Les inhibiteurs de la NS5A sont généralement considérés comme les plus puissants de tous les médicaments anti-VHC. Par conséquent, les régimes qui incluent des médicaments de la liste ci-dessus sont très efficaces et permettent habituellement d'obtenir des taux de guérison d'au moins 95 % lors des essais cliniques. Toutefois, il peut arriver qu'une faible proportion des personnes traitées par ce genre de régime puissant ne guérissent pas. Les raisons de l'échec peuvent varier, et nous en avons parlé dans *TraitementActualités* 215 (Quand le traitement du VHC échoue).

Chez les personnes dont le régime échoue, il est possible que le VHC subisse des changements ou mutations qui lui permettent de résister aux inhibiteurs de la NS5A. Lorsque cela arrive, un nouveau régime contenant des inhibiteurs de la NS5A plus puissants devient nécessaire.

Epclusa fait son entrée

Le velpatasvir est un médicament anti-VHC qui est combiné à un autre médicament appelé sofosbuvir (Sovaldi) dans une coformulation (les deux dans un seul comprimé). L'unique comprimé contenant les deux médicaments sera vendu sous le nom d'Epclusa. Le velpatasvir est un inhibiteur puissant de la NS5A.

Lors d'un essai clinique où Epclusa a été utilisé en association avec l'antiviral à large spectre ribavirine, cette combinaison a réussi à guérir 91 % des participants qui avaient eu besoin de se faire retraiter après l'échec de leur régime précédent. Notons qu'il a fallu 24 semaines consécutives de retraitement pour obtenir un taux de guérison si élevé lors de cette étude.

Détails de l'étude

Le profil moyen des participants lors de leur admission à l'étude était le suivant :

- 77 % d'hommes, 23 % de femmes
- âge : 57 ans
- 26 % avaient la cirrhose (sans symptômes)
- charge virale en VHC : plus de 3 millions d'UI/ml
- souches courantes du VHC : génotype 1a – 37 personnes; génotype 1b – 32 personnes; génotype 2 – 14 personnes; génotype 3 – 18 personnes

Chez 99 % des participants, leur traitement expérimental précédent avait initialement réussi à supprimer le taux de VHC dans leur sang. Toutefois, dès qu'ils ont cessé de prendre le traitement en question, le taux de VHC a augmenté de nouveau. Les personnes inscrites à cette étude appartenaient à deux catégories : soit elles avaient déjà participé à des études de phases I/II commanditées par Gilead où elles avaient reçu un traitement de très courte durée, soit elles avaient participé à des études où elles avaient reçu possiblement des doses de médicaments sous-optimales (notons que les études en question exploraient différentes posologies).

La dose de ribavirine utilisée variait selon le poids de la personne.

Résultats : répartition des taux de guérison

Dans l'ensemble, 91 % (59 participants sur 65) des participants ont guéri.

Les taux de guérison selon le génotype ont été les suivants :

- génotype 1 : 97 % des participants (33 sur 34) ont guéri; une personne a rechuté
- génotype 2 : 91 % des participants (13 sur 14) ont guéri; une personne a rechuté
- génotype 3 : 76 % des participants (13 sur 17) ont guéri; deux personnes ont rechuté, une troisième n'a pas répondu au traitement et une autre a quitté prématurément l'étude pour des raisons inconnues

Dans les cas d'infection par le génotype 1 ou le génotype 2 où des mutations avaient été détectées dans la NS5A avant le retraitement, tous les participants ont guéri sous l'effet de la combinaison sofosbuvir + velpatasvir + ribavirine. Dans les cas d'infection par le génotype 3, 13 personnes sur 16 avaient des mutations dans la NS5A au début de l'étude. Le taux de guérison chez les patients porteurs du génotype 3 qui ont été retraités a été de 77 % (10 personnes sur 13). Rappelons que, en général, l'infection par le génotype 3 répond moins bien aux AAD que d'autres génotypes.

Effets secondaires

On a signalé les effets secondaires courants suivants :

- manque d'énergie/fatigue inattendue : 32 %
- nausées : 22 %
- maux de tête : 17 %
- problèmes de sommeil : 16 %
- éruptions cutanées : 16 %
- démangeaisons de la peau : 14 %
- irritabilité : 13 %

Il est important de se rappeler que certains des effets secondaires mentionnés étaient probablement attribuables à l'exposition à la ribavirine.

Les chercheurs ont décrit comme légers à modérés la plupart des effets secondaires. Il n'empêche que trois personnes ont éprouvé des effets secondaires graves (aucun détail n'a été fourni).

Un participant a quitté l'étude à cause d'une irritabilité intense.

Aucun participant n'est décédé au cours de l'étude.

Tests de laboratoire : accent sur l'anémie

Les globules rouges aident à transporter l'oxygène vers les tissus et à enlever le produit de déchets dioxyde de carbone. La ribavirine peut causer la mort prématurée de certains globules rouges. Par conséquent, les personnes qui utilisent ce médicament peuvent courir (temporairement) un risque accru d'anémie, soit une baisse du nombre de globules rouges. Elles risquent aussi d'éprouver une fatigue soudaine, de présenter une éruption cutanée et de se sentir irritables ou déprimées. Malgré les effets de la ribavirine, un seul participant a fait de l'anémie au cours de l'étude.

Points clés

Dans l'ensemble, parmi les personnes retraitées par une combinaison de sofosbuvir + velpatasvir + ribavirine, les taux de guérison ont été supérieurs à 90 %.

Les mutations associées à la protéine NS5A du VHC n'ont pas eu d'impact sur les personnes atteintes du génotype 1 ou 2 du virus. En revanche, de telles mutations ont donné lieu à des taux de guérison plus faibles chez les participants atteints du génotype 3.

Il est possible que la combinaison suivante permette d'obtenir des taux de guérison plus élevés, peu importe le génotype :

- sofosbuvir + velpatasvir + GS-9857

Cette combinaison en est aux essais cliniques de phase III. D'autres combinaisons de médicaments anti-VHC puissants sont également à l'étude et pourraient s'avérer utiles à certaines personnes qui souhaitent se faire retraiter pour l'hépatite C.

RÉFÉRENCE :

Gane EJ, Shiffman ML, Etzkorn K, et al. Sofosbuvir + velpatasvir in combination with ribavirin for 24 weeks is effective retreatment for patients who failed prior NS5A-containing DAA regimens: results of the retreatment study. *The International Liver Congress*, 13-17 April 2017, Barcelona, Spain. Abstract PS024.

M. Sofosbuvir + velpatasvir pour la co-infection au VIH

Dans le cadre d'une étude commanditée par Gilead Sciences et portant le nom d'Astral-5, des chercheurs aux États-Unis ont évalué la combinaison à doses fixes sofosbuvir + velpatasvir (vendue sous le nom d'Epclusa) chez 106 personnes co-infectées par le virus de l'hépatite C (VHC) et le VIH. Dans l'ensemble, 95 % des participants (99 sur 104) ont guéri. La combinaison sofosbuvir + velpatasvir a été efficace contre tous les génotypes présents dans l'étude (génotypes 1 à 4). Les effets secondaires ont généralement été d'intensité légère à modérée.

Détails de l'étude

Les participants avaient le profil moyen suivant lors de leur admission à l'étude :

- âge : 54 ans
- 91 % d'hommes, 8 % de femmes
- 18 % avaient subi une cicatrisation étendue du foie (cirrhose) mais n'éprouvaient pas de symptômes
- 29 % avaient tenté sans succès un traitement dans le passé
- charge virale en VHC : 2 millions d'UI/ml
- compte de cellules CD4+ : 600 cellules/mm³
- tous les participants prenaient des médicaments anti-VIH et avaient une charge virale de moins de 50 copies/ml
- aucun participant ne prenait d'Éfavirenz (Sustiva, Stocrin et dans Atripla) parce que ce médicament anti-VIH réduit considérablement la quantité de velpatasvir dans le sang

Voici la répartition des génotypes :

- génotype 1a : 66 personnes
- génotype 1b : 12 personnes
- génotype 2 : 11 personnes
- génotype 3 : 12 personnes
- génotype 4 : cinq personnes

Taux de guérison

Dans l'ensemble, 95 % des participants (99 sur 104) ont guéri jusqu'à présent (on attend les données finales se rapportant à deux personnes).

Voici la répartition des taux de guérison en fonction du génotype :

- génotype 1a : 95 % (62 participants sur 65) ont guéri; deux ont rechuté
- génotype 1b : 92 % (11 sur 12) ont guéri; une personne a arrêté de se présenter à la clinique de l'étude
- génotype 2 : 100 % (11 sur 11) ont guéri
- génotype 3 : 92 % (11 sur 12) ont guéri; un participant a quitté prématurément l'étude
- génotype 4 : 100 % (quatre sur quatre) ont guéri

Tous les participants atteints de cirrhose ont guéri.

Tests de résistance du VHC

Au début de l'étude, avant que les participants aient commencé à prendre la combinaison sofosbuvir + velpatasvir, Gilead a testé les échantillons de sang de 101 participants pour détecter la présence éventuelle de souches du VHC qui, théoriquement, seraient capables de résister aux effets du traitement. Les techniciens ont découvert que le VHC de 12 participants (12 %) pouvait résister à un inhibiteur de la NS5A. Il n'empêche que toutes les 12 personnes en question ont guéri.

Effets secondaires

Bien que 71 % des participants aient signalé des effets secondaires, les chercheurs ont qualifié la vaste majorité de ces derniers de légers ou modérés. Il reste que 8 % des participants ont éprouvé des effets secondaires plus intenses.

Les effets secondaires courants incluaient les suivants :

- manque d'énergie/fatigue inattendue : 25 %
- maux de tête : 13 %
- douleurs osseuses/articulaires : 8 %
- diarrhées : 8 %
- problèmes de sommeil : 7 %
- nausées : 7 %

Personne n'est mort durant cette étude.

Dix-neuf personnes ont reçu des résultats de laboratoire très anormaux. Il s'agissait le plus souvent d'un taux élevé du produit de déchets bilirubine dans le sang des participants recevant

les médicaments anti-VIH atazanavir (Reyataz) et ritonavir (Norvir).

Chez les participants recevant le médicament anti-VIH ténofovir (Viread et dans Truvada) en association avec un inhibiteur de la protéase ou l'agent de potentialisation cobicistat, on a constaté une baisse modeste de la fonction rénale. Ce constat reposait sur l'évaluation du DFGe (débit de filtration glomérulaire estimé).

Points clés

Le traitement de 12 semaines consécutives par la combinaison sofosbuvir + velpatasvir a donné lieu à des taux de guérison élevés, soit 100 % chez les participants atteints de cirrhose et 97 % chez les participants dont le traitement antérieur avait échoué.

En général, la combinaison sofosbuvir + velpatasvir s'est révélée sûre.

RÉFÉRENCE :

Wyles D, Brau N, Kottitil S, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for 12 weeks in patients co-infected with HCV and HIV-1: the Astral-5 study. *The International Liver Congress*, 13-17 April 2017, Barcelona, Spain. Abstract PS-104.

N. Sofosbuvir + velpatasvir : interactions avec d'autres médicaments

La combinaison à doses fixes sofosbuvir + velpatasvir (vendue sous le nom d'Epclusa) est active contre toutes les souches principales, également appelées génotypes, du virus de l'hépatite C (VHC). Cette combinaison a été évaluée pour déterminer le risque d'interactions possibles avec d'autres médicaments.

Résultats

Le fabricant d'Epclusa, Gilead Sciences, a formulé les recommandations suivantes concernant son usage :

Chez les personnes co-infectées par le VIH et le VHC, on peut utiliser les médicaments suivants :

Analogues nucléosidiques et nucléotidiques

- FTC (emtricitabine)
- TAF (ténofovir alafénamide)
- TDF (ténofovir DF; formulation originale du ténofovir)

Analogues non nucléosidiques

- rilpivirine (Intelence et dans Complera)

Inhibiteurs de l'intégrase

- dolutégravir (Tivicay et dans Triumeq)
- elvitégravir (dans Genvoya et Stribild)
- raltégravir (Isentress)

Inhibiteurs de la protéase

- atazanavir (Reyataz)
- darunavir (Prezista et dans Prezcofix)
- lopinavir (dans Kaletra)

Agents de potentialisation

- ritonavir (Norvir et dans Kaletra)
- cobicistat (dans Genvoya et Stribild)

Ce qui ressort clairement des études sur les interactions avec Epclusa est le fait qu'il ne faut pas utiliser le médicament anti-VIH éfavirenz (Sustiva, Stocrin et dans Atripla) parce qu'il peut réduire l'absorption du velpatasvir de près de 50 %.

Contraceptifs oraux (« la pilule »)

Aucune perte d'efficacité ne devrait se produire lorsque des contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol/norgestimate sont utilisés avec Epclusa.

Médicaments immunosuppresseurs donnés aux greffés d'organes

Le sofosbuvir-velpatasvir ne semble pas interagir de façon importante avec la cyclosporine (Neoral, Sandimmune) ou le tacrolimus (Advagraf, Prograf).

Des détails complets sur les interactions entre le sofosbuvir-velpatasvir et d'autres médicaments seront publiés à l'avenir par Gilead.

RÉFÉRENCE :

Mogalian E, McNally J, Shen G, et al. Drug-drug interaction profile of sofosbuvir-velpatasvir fixed-dose combination. *The International Liver Congress*, 13-17 April 2017, Barcelona, Spain. Abstract FRI-168.

O. Sofosbuvir + velpatasvir : amélioration de la qualité de vie, de l'énergie et de la santé émotionnelle et mentale

Des chercheurs ont mené une étude à double insu, contrôlée contre placebo, sur la combinaison sofosbuvir + velpatasvir (Epclusa) chez des participants atteints de l'infection au virus de l'hépatite C (VHC). Le terme à *double insu* veut dire que ni les chercheurs impliqués directement dans l'étude ni les participants ne savaient qui recevait l'Epclusa réel et qui recevait l'Epclusa factice (placebo). Dans le cadre de cette étude portant le nom d'Astral-1 et commanditée par Gilead Sciences, les participants ont rempli à intervalles réguliers des questionnaires sur une variété de sujets, dont leur fonctionnement physique, la douleur, leur santé générale et vitalité, leur santé émotionnelle et mentale et la fatigue. Au total, 624 participants ont reçu le sofosbuvir-velpatasvir et 116 ont reçu le placebo pendant 12 semaines consécutives. Après la fin du traitement, les participants ont été suivis pendant 24 semaines additionnelles. L'étude Astral-1 a eu lieu dans plusieurs pays, dont le Canada, la Belgique, la France, l'Allemagne, l'Italie, le Royaume-Uni et les États-Unis.

Les chercheurs ont observé une amélioration importante de divers aspects de la santé mentale dès la quatrième semaine de l'étude chez les participants traités par le sofosbuvir-velpatasvir. Parmi les participants recevant le placebo, la seule amélioration observée a été une baisse de l'inquiétude. Notons cependant que le sentiment d'inquiétude a diminué de façon beaucoup plus importante chez les personnes traitées par le sofosbuvir-velpatasvir que chez les personnes recevant le placebo.

Chez les personnes traitées par le sofosbuvir-velpatasvir, les améliorations de la qualité de vie et de la santé émotionnelle et mentale, entre autres, ont été significatives sur le plan statistique et se sont maintenues. De plus, ces améliorations étaient encore significatives du point de vue statistique 12 et 24 semaines après le début du traitement. En revanche, chez les personnes du groupe placebo, les résultats des mêmes évaluations ont généralement baissé de façon significative.

L'une des principales forces de cette étude réside dans le fait qu'il s'agissait d'un essai contrôlé contre placebo, ce qui a permis aux chercheurs de tirer

des conclusions solides par rapport aux tendances des résultats.

Les chercheurs ne sont pas certains pourquoi les personnes traitées par le sofosbuvir-velpatasvir se sentaient mieux. L'équipe de recherche qui a effectué les évaluations de la qualité de vie a pourtant proposé les idées suivantes :

L'infection au VHC cause l'inflammation et l'activation du système immunitaire. Le traitement qui guérit le VHC réduit l'inflammation et l'activation et pourrait donc améliorer indirectement la santé générale et le sentiment de bien-être.

Les cellules immunitaires infectées par le VHC peuvent voyager au cerveau et altérer le fonctionnement de cet organe vital. Le traitement efficace du VHC réduit rapidement la quantité de VHC dans le sang et probablement dans le cerveau, améliorant ainsi la santé et la qualité de vie.

RÉFÉRENCE :

Younossi ZM, Stepanova M, Feld J, et al. Sofosbuvir-velpatasvir improves patient-reported outcomes in HCV patients: results from Astral-1 placebo-controlled trial. *Journal of Hepatology*. 2016 Jul;65(1):33-9.

Déni de responsabilité

Toute décision concernant un traitement médical particulier devrait toujours se prendre en consultation avec un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) qui a une expérience des maladies liées au VIH et à l'hépatite C et des traitements en question.

CATIE fournit des ressources d'information aux personnes vivant avec le VIH et/ou l'hépatite C qui, en collaboration avec leurs prestataires de soins, désirent prendre en mains leurs soins de santé. Les renseignements produits ou diffusés par CATIE ou auxquels CATIE permet l'accès ne doivent toutefois pas être considérés comme des conseils médicaux. Nous ne recommandons ni n'appuyons aucun traitement en particulier et nous encourageons nos utilisateurs à consulter autant de ressources que possible. Nous encourageons vivement nos utilisateurs à consulter un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) avant de prendre toute décision d'ordre médical ou d'utiliser un traitement, quel qu'il soit.

CATIE s'efforce d'offrir l'information la plus à jour et la plus précise au moment de mettre sous presse. Cependant, l'information change et nous encourageons les utilisateurs à s'assurer qu'ils ont l'information la plus récente. Toute personne mettant en application seulement ces renseignements le fait à ses propres risques. Ni CATIE ni aucun de ses partenaires ou bailleurs de fonds, ni leurs personnels, directeurs, agents ou bénévoles n'assument aucune responsabilité des dommages susceptibles de résulter de l'usage de ces renseignements. Les opinions exprimées dans le présent document ou dans tout document publié ou diffusé par CATIE ou auquel CATIE permet l'accès ne reflètent pas nécessairement les politiques ou les opinions de CATIE ni de ses partenaires ou bailleurs de fonds.

La permission de reproduire

Ce document est protégé par le droit d'auteur. Il peut être réimprimé et distribué dans son intégralité à des fins non commerciales sans permission, mais toute modification de son contenu doit être autorisée. Le message suivant doit apparaître sur toute réimpression de ce document : *Ces renseignements ont été fournis par CATIE (le Réseau canadien d'info-traitements sida). Pour plus d'information, veuillez communiquer avec CATIE par téléphone au 1.800.263.1638 ou par courriel à info@catie.ca.*

Crédits

Auteur
Révision
Traduction

Sean Hosein
RonniLyn Pustil
Alain Boutilier

© CATIE, vol. 28, n° 5
juillet 2016

ISSN 2369-9183

Numéro de catalogue du Centre de distribution de CATIE
ATI-60241F

(also available in English, ATI-60241E)

La production de cette revue a été rendue possible grâce à une contribution financière de l'Agence de la santé publique du Canada.

Que fait CATIE?

CATIE est la source d'information à jour et impartiale sur le VIH et l'hépatite C au Canada. Notre but est de partager les connaissances, les ressources et l'expertise avec les personnes vivant avec le VIH ou l'hépatite C, les communautés à risque, les fournisseurs de soins de santé et les organismes communautaires afin de diminuer la transmission des virus et d'améliorer la qualité de vie.

Depuis plus de 20 ans, CATIE travaille à fournir de l'information qui permet aux personnes de faire des choix avisés concernant leur santé et aide les fournisseurs de soins de santé et autres organismes de première ligne à répondre aux besoins de leurs clients.

CATIE fournit de l'information par le biais d'un site Web complet (www.catie.ca), de ressources électroniques et imprimées, de webinaires et d'autre apprentissage en ligne, d'une bibliothèque nationale de référence, de conférences régionales, d'abonnements à des bulletins électroniques et d'une ligne de renseignements sans frais confidentielle.

Les publications de CATIE

TraitementActualités

La publication scientifique vedette de CATIE traitant des récentes percées de la recherche et des traitements sur le VIH/sida et l'hépatite C. Abonnez-vous à TraitementActualités et recevez automatiquement un courriel vous avisant dès qu'un nouveau numéro est disponible en ligne ou contactez CATIE à 1.800.263.1638 pour recevoir votre abonnement par la poste.

Nouvelles CATIE

Nouvelles concises de CATIE sur le VIH et l'hépatite C.

Actualités infobépatiteC

Bulletin électronique de CATIE qui paraît toutes les deux semaines et met l'accent sur de l'information importante en matière de prévention, traitement et épidémiologie de l'hépatite C.

Un guide pratique du traitement antirétroviral

Cet ouvrage présente les dernières connaissances en matière de traitement, ainsi qu'une description du virus et du système immunitaire, des stades de l'infection au VIH, des tests utilisés pour évaluer l'état de santé et des médicaments anti-VIH.

Un guide pratique des effets secondaires des médicaments anti-VIH

Cet ouvrage fait le point sur les effets secondaires des traitements. En plus de décrire une gamme de problèmes allant de la perte de l'appétit aux troubles sexuels, le guide offre des conseils pour combattre et prévenir les effets secondaires.

Magazine Vision positive

Renseignements et opinions holistiques écrits par et pour des personnes vivant avec le VIH.

Feuillets d'information

Ces documents offrent un aperçu concis des troubles, des symptômes, des médicaments, des effets secondaires, des thérapies complémentaires, des vitamines et des plantes médicinales, entres autres.

Communiquez avec nous

Par courrier : info@catie.ca

Via le Web : www.catie.ca

Par téléphone : 416.203.7122

(sans frais) 1.800.263.1638

Par télécopieur : 416.203.8284

Via les médias sociaux : www.facebook.com/CATIEInfo;

www.twitter.com/CATIEInfo

par la poste : 555, rue Richmond Ouest,
bureau 505, boîte 1104
Toronto (Ontario) M5V 3B1
Canada