

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

Table des matières

I AGENTS ANTI-VIH

- A. La Quad est à l'horizon 1
B. Quad — examen approfondi des questions d'innocuité et d'efficacité 2

II AGENTS ANTI-VHC

- A. Prévention et traitement du virus de l'hépatite C (VHC) 8
B. Traitement du VHC dans le monde réel 9
C. Regard sur les interactions entre les médicaments contre le VIH et le VHC 11
D. Interactions entre les médicaments contre le VIH et le télaprévir 11
E. Interactions entre les médicaments contre le VIH et le bocoprévir 13
F. France — étude sur l'insuffisance hépatique en phase terminale 14
G. Médicaments anti-VHC en voie de développement 14
H. Triple association novatrice — ABT-450 + ABT-072 et ABT-333 15
I. Le siméprévir fait ses débuts (TMC435) 17
J. Siméprévir — exonéré des soupçons de photosensibilité 18
K. Siméprévir et différentes souches du VHC 19
L. Daclatasvir et asunaprévir — un régime puissant sans interféron 20
M. Daclatasvir et GS-7977 21

I AGENTS ANTI-VIH

A. La Quad est à l'horizon

La société pharmaceutique Gilead Sciences a mis au point un comprimé pour le traitement du VIH qui contient à la fois tous les médicaments suivants :

- elvitégravir – nouvel inhibiteur de l'intégrase
- cobicistat – nouveau médicament dont le rôle consiste à faire augmenter le taux d'elvitégravir dans le sang
- ténofovir – analogue nucléosidique largement utilisé et vendu sous le nom de Viread; il est également l'un des composants des médicaments Truvada, Atripla et Complera
- FTC – autre analogue nucléosidique largement utilisé qui se trouve aussi dans les médicaments Truvada, Atripla et Complera

La co-formulation qui contient ces quatre médicaments —elvitégravir, cobicistat, ténofovir et FTC — a été surnommée la Quad (abréviation dénotant une quadruple association). Elle est destinée à un usage quotidien (une prise par jour) pour le traitement de l'infection au VIH chez les personnes n'ayant jamais reçu d'autre traitement.

La plupart des sociétés pharmaceutiques cherchent d'abord à faire approuver leurs produits aux États-Unis. On s'attend à ce que l'agence de réglementation de ce pays, la Food and Drug Administration (FDA), approuve l'homologation de la Quad d'ici la fin de l'été. Les agences du Canada, de l'Australie et de l'Union européenne examinent aussi les données se rapportant à la Quad. Santé Canada devrait homologuer celle-ci à l'automne 2012.

La FDA a analysé les données soumises en vue de l'homologation de la Quad. Dans ce numéro de *TraitementSida*, nous nous servons des résultats

produit par



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

555, rue Richmond Ouest, bureau 505
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

de cette analyse afin de fournir à nos lecteurs de l'information détaillée sur l'efficacité et, surtout, l'innocuité de la Quad. La question de l'innocuité revêt une grande importance parce que la Quad n'est pas simplement une autre combinaison unique quotidienne renfermée dans une seule pilule; elle contient deux nouveaux médicaments, soit l'élvitgravir et le cobicistat, qui seront utilisés par des personnes séropositives pendant de nombreuses années. De plus, Gilead Sciences collabore avec d'autres sociétés pharmaceutiques au développement de co-formulations associant le cobicistat à d'autres médicaments anti-VIH, tel l'inhibiteur de la protéase atazanavir (Reyataz). Il est donc crucial de connaître les risques et les bienfaits éventuels des nouveaux médicaments faisant partie de la Quad.

B. Quad — examen approfondi des questions d'innocuité et d'efficacité

La FDA a examiné des données de santé recueillies auprès de 1 408 personnes séropositives lors de deux essais cliniques déterminants.

Lors d'un essai nommé GS-US-236-0102 (nous employons ici l'abréviation '102), les chercheurs ont comparé les combinaisons suivantes dans le cadre d'une étude randomisée, contrôlée contre placebo :

- Quad
- Atripla (comprimé à dosages fixes contenant l'éfavirenz, le ténofovir et le FTC)

Lors d'un autre essai randomisé, contrôlé contre placebo, portant le nom de GS-US-236-0103 ('103 dans le reste de cet article), les chercheurs ont comparé les combinaisons suivantes :

- Quad
- atazanavir (Reyataz) + ritonavir (Norvir) + ténofovir + FTC

Comme ces deux études avaient été conçues de manière semblable, les experts de la FDA ont souvent combiné les données des deux essais dans le cadre de leur analyse.

En tout, 1 408 participants ont été recrutés et affectés au hasard à différents groupes pour recevoir ce qui suit :

- Quad – 701 participants
- Atripla – 352 participants
- régime à base d'atazanavir – 355 participants

La FDA a conclu que la Quad constituait une thérapie efficace pour l'infection au VIH. Elle a aussi déterminé que son profil d'innocuité était « généralement acceptable ». Les experts ont observé un nombre faible, mais « disproportionné d'événements rénaux indésirables conduisant à [la discontinuation prématurée de la participation à l'étude] chez les [utilisateurs] de la Quad, comparativement aux [participants recevant les autres régimes étudiés]. »

Détails de l'étude

Nous disposons de peu de détails à l'égard des participants jusqu'à présent. Nous savons toutefois que la cohorte se composait à 90 % d'hommes et à 10 % de femmes. La moyenne d'âge était de 38 ans, et aucun participant n'avait reçu de traitement anti-VIH avant ces études.

Gilead a soumis des données recueillies après 48 semaines d'étude.

Résultats

L'objectif principal des études consistait à déterminer la proportion de participants ayant une charge virale de moins de 50 copies/ml à la 48^e semaine. Voici quelques précisions :

Essai '102

- Quad – 88 % des participants avaient une charge virale inférieure au seuil des 50 copies/ml après 48 semaines
- Atripla – 84 % des participants avaient une charge virale inférieure au seuil des 50 copies/ml après 48 semaines

Essai '103

- Quad – 90 % des participants avaient une charge virale inférieure au seuil des 50 copies/ml après 48 semaines
- régime à base d'atazanavir – 87 % des participants avaient une charge virale inférieure au seuil des 50 copies/ml après 48 semaines

Si l'on se fie aux statistiques se rapportant à ce genre d'étude (essai randomisé, contrôlé contre placebo), ces résultats laissent croire que la Quad est plus ou moins équivalente (on parle de « non-infériorité » dans le jargon technique) à l'Atripla sur le plan de la puissance.

Aucune différence d'efficacité importante n'a été constatée lorsque les analyses des sous-groupes ont tenu compte du sexe, de la race, de la région géographique, de la charge virale au début de l'étude, du compte de CD4+, etc. Il faut tout de

même souligner que seulement 10 % des participants étaient des femmes. Ce déséquilibre entre les sexes aura des implications qui seront abordées plus tard dans cet article sur la Quad.

À la 48^e semaine, on n'a pas remarqué de différence significative entre les augmentations des comptes de CD4+ selon le régime de médicaments utilisé, comparativement aux niveaux d'avant l'étude :

Essai '102

- Quad – gain de 239 cellules CD4+
- Atripla – gain de 206 cellules CD4+

Essai '103

- Quad – gain de 207 cellules CD4+
- régime à base d'atazanavir – gain de 211 cellules CD4+

Regard sur l'elvitégravir

Ce médicament agit de manière semblable à l'inhibiteur de l'intégrase raltégravir (Isentress), c'est-à-dire en bloquant une enzyme appelée intégrase. Cette interférence causée par l'elvitégravir ou le raltégravir aide à empêcher le VIH de s'emparer du contrôle des cellules et de les transformer en mini-usines à virus.

Lors d'expériences de laboratoire sur des cellules, l'elvitégravir a été éprouvé contre des échantillons de VIH provenant de différentes régions du monde. Ce médicament s'est avéré actif contre différentes souches, ou clades, du VIH, dont les clades A, B, C, D, E, F, G et O.

Les souches du VIH qui ont acquis une résistance à l'elvitégravir sont susceptibles de résister au raltégravir aussi (et vice versa).

Regard sur le cobicistat

Le cobicistat a pour raison d'être de faire augmenter le taux d'elvitégravir dans le sang. Il accomplit cette tâche en interférant avec l'action d'enzymes présentes dans les intestins et le foie, soit les endroits où l'elvitégravir est métabolisé ou dégradé. Ces enzymes portent les noms de CYP3A4 et CYP2D6. En réduisant l'activité de ces enzymes, le cobicistat aide à retarder la dégradation de l'elvitégravir, ce qui permet au taux sanguin de ce médicament de rester élevé pendant à peu près une journée. C'est cette action qui permet de prendre la Quad une seule fois par jour.

On appelle les médicaments comme le cobicistat qui servent à augmenter et à maintenir les taux d'autres médicaments dans l'organisme des agents de potentialisation pharmacocinétique. L'inhibiteur

de la protéase ritonavir est un autre agent de potentialisation couramment utilisé.

Lorsque le ritonavir a vu le jour au milieu des années 90, on était censé le prendre à raison de 600 mg deux fois par jour dans le cadre d'une combinaison anti-VIH puissante, couramment appelée multithérapie ou TAR. Toutefois, des chercheurs d'Ottawa se sont rapidement aperçus que l'on pouvait utiliser le ritonavir pour faire augmenter les taux des autres inhibiteurs de la protéase. Le ritonavir est donc devenu plus tolérable (grâce à la réduction de la dose), et son efficacité s'est améliorée. De nos jours, on utilise le plus souvent le ritonavir à raison de 100 ou 200 mg par jour pour accroître les taux des autres inhibiteurs de la protéase :

- atazanavir
- darunavir (Prezista)
- lopinavir (dans le Kaletra)

Selon la FDA, le cobicistat possède une forme ou structure semblable à celle du ritonavir (on parle dans ce cas d'« analogue structural »). En théorie, le cobicistat ne possède pas d'activité anti-VIH. En effet, lors d'expériences de laboratoire sur des cellules et le VIH, les chercheurs de Gilead n'ont détecté aucune activité de ce médicament contre le VIH.

Nonobstant ces derniers points, l'analyse d'un nombre limité d'échantillons de sang prélevés chez les participants recevant la Quad dont le régime a échoué a donné lieu à une découverte surprenante : neuf personnes sur 14 avaient un VIH qui portait des mutations dans le gène protéase. Les chercheurs se seraient attendus à un tel résultat si les personnes en question avaient déjà pris un inhibiteur de la protéase. De plus, sur ces neuf personnes, trois avaient des mutations dans le gène protéase qui permettaient au VIH de résister à certains inhibiteurs de la protéase.

Ce résultat est très étonnant car, avant l'étude, aucun des participants recevant la Quad n'avait été exposé à des inhibiteurs de la protéase ou à tout autre médicament antirétroviral. Rappelons aussi que le cobicistat n'est pas censé posséder d'activité antivirale. La FDA ne peut préciser l'origine de ces mutations résistantes ou leur signification éventuelle. Selon l'agence, « cette question nécessitera un suivi rigoureux. »

Problèmes d'interaction

Comme la forme et l'activité du cobicistat ressemblent à celles de l'agent de potentialisation

pharmacocinétique ritonavir, on devrait s'attendre à ce que le cobicistat, comme le ritonavir, exerce des effets sur le métabolisme de plusieurs médicaments dans l'organisme. Il existe par conséquent un grand potentiel d'interactions médicamenteuses susceptibles d'intensifier les effets secondaires existants, d'en causer des nouveaux ou de compromettre l'efficacité de l'élvitagravir ou d'un autre médicament.

Étant donné ce risque d'interactions, la FDA recommande que les personnes recevant la Quad s'abstiennent de prendre l'antibiotique rifabutine (Mycobutin).

Le cobicistat interagit de façon complexe avec les contraceptifs oraux féminins (la « pilule »). La FDA mène des études afin de pouvoir conseiller les médecins qui veulent prescrire la Quad et la pilule anticonceptionnelle.

La gamme complète d'interactions médicamenteuses impliquant le cobicistat n'est pas connue. Des études sont en cours ou prévues pour évaluer des traitements de substitution aux opiacés comme la méthadone ou la buprénorphine, ainsi qu'avec les agents anti-VHC (virus de l'hépatite C) bocéprévir (Victrelis) et télaprévir (Incevik).

Questions d'innocuité — décès

On a déploré six décès au cours de cette étude, dans les groupes suivants :

- Quad – une personne
- Atripla – deux personnes
- régime à base d'atazanavir – trois personnes

Les causes de décès furent les suivantes :

- suicide – deux personnes, dont l'une recevait l'Atripla et l'autre, la Quad. Selon la FDA, cette deuxième personne avait des antécédents de « dépression majeure, trouble bipolaire, insomnie et abus d'amphétamines ». Sa dépression était pourtant stable au moment de son admission à l'étude
- cancer (carcinome métastatique) – une personne
- infection bactérienne mortelle
- pneumonie mortelle – une personne
- arrêt cardiaque dû à « une surdose de drogue à usage récréatif » – une personne

Les chercheurs ont conclu qu'aucun de ces décès n'était attribuable aux médicaments étudiés.

Survol des effets secondaires

Tous les médicaments peuvent causer des effets secondaires. Lors de cette étude, les proportions suivantes de participants ont quitté prématurément l'essai à cause d'effets secondaires de fréquence comparable :

- Quad – 4 % des participants
- Atripla – 5 % des participants
- régime à base d'atazanavir – 5 % des participants

En général, les effets secondaires suivants ont poussé les participants à quitter prématurément l'étude :

- diarrhée
- nausée
- fatigue
- fièvre
- augmentation du taux de créatinine (produit de déchets) dans le sang
- insuffisance rénale

Ces deux derniers effets se sont produits chez cinq participants qui prenaient tous la Quad.

Voici la répartition des effets indésirables s'étant produits chez 3 % ou plus des participants recevant la Quad. À titre de comparaison, nous mentionnons la fréquence des mêmes effets indésirables selon le régime utilisé :

Diarrhée

- Quad – 22 %
- Atripla – 19 %
- régime à base d'atazanavir – 27 %

Nausée

- Quad – 20 %
- Atripla – 14 %
- régime à base d'atazanavir – 19 %

Flatulence

- Quad – 4 %
- Atripla – 1 %
- régime à base d'atazanavir – 8 %

Rêves bizarres

- Quad – 9 %
- Atripla – 27 %
- régime à base d'atazanavir – 4 %

Difficulté à s'endormir

- Quad – 8 %
- Atripla – 14 %
- régime à base d'atazanavir – 5 %

Dépression

- Quad – 8 %
- Atripla – 11 %
- régime à base d'atazanavir – 7 %

Étourdissements

- Quad – 6 %
- Atripla – 24 %
- régime à base d'atazanavir – 12 %

Maux de tête

- Quad – 15 %
- Atripla – 10 %
- régime à base d'atazanavir – 12 %

Les effets indésirables d'ordre musculaire ou osseux étaient plus fréquents parmi les patients recevant la Quad, comme suit :

- Quad – 21 %
- Atripla – 16 %
- régime à base d'atazanavir – 16 %

Selon la FDA, la majorité de ces effets secondaires étaient d'« intensité légère ou modérée ».

En revanche, les effets suivants qui se sont produits chez les patients recevant la Quad étaient d'une intensité grave :

- douleur au dos (deux personnes)
- douleur aux os (une personne)
- douleur aux articulations (une personne)

On a constaté un cas très grave de faiblesse et de dégradation musculaires chez une personne qui prenait la Quad. Deux autres patients recevant la Quad ont quitté prématurément l'étude parce qu'ils avaient les membres endoloris et souffraient de dégradation musculaire.

Santé osseuse

Selon la FDA, « Lors d'essais cliniques précédents, le ténofovir a été associé à une toxicité osseuse, y compris une baisse de la densité minérale des os. » L'ostéopénie (amincissement des os) et l'ostéoporose (grave amincissement des os) se sont produites dans les proportions suivantes :

- Quad – 1,3 %
- Atripla – 0 %
- régime à base d'atazanavir – 2,2 %

Dans l'ensemble, moins de 1 % des participants ont subi des fractures osseuses, dans les proportions précises suivantes :

- Quad – 0,4 %
- Atripla – 0,9 %
- régime à base d'atazanavir – 0,9 %

La majorité des fractures étaient légères ou modérées.

Les techniciens ont également effectué des radiographies de faible dose des os (examens DEXA), afin d'en évaluer la densité auprès d'un sous-groupe de participants :

- Quad – 54 participants
- régime à base d'atazanavir – 66 participants

Les chercheurs ont constaté de faibles baisses de la densité osseuse de la colonne vertébrale et de la hanche chez l'ensemble des participants. Ce phénomène s'est produit lors d'autres essais cliniques et semble être relativement courant durant les deux premières années d'une multithérapie. Après cette période, la densité osseuse a tendance à se stabiliser.

Santé cardiaque

Le cœur est muni de quatre cavités qui contribuent au pompage du sang. La coordination des battements, c'est-à-dire le pompage, est contrôlée par le système électrique du cœur. Ce système libère une très faible vague d'électricité afin d'inciter les cavités cardiaques à battre et à pomper du sang. Il est possible d'évaluer cette activité électrique à l'aide d'un cardiogramme.

Selon les spécialistes du cœur de la FDA qui ont examiné les données se rapportant à la Quad, il est possible que le cobicistat exerce un effet sur l'activité électrique du cœur, notamment chez les populations suivantes :

- personnes âgées
- personnes aux prises avec des problèmes existants au niveau du système électrique du cœur
- personnes recevant des médicaments comme le vérapamil (utilisé pour le traitement de l'hypertension, la douleur cardiaque et les arythmies cardiaques)

Lors d'évaluations cardiovasculaires subséquentes et indépendantes, Gilead n'a toutefois constaté aucune perturbation du système électrique cardiaque causée par le cobicistat ou la Quad.

Le ritonavir a tendance à modifier les taux de lipides (cholestérol et triglycérides) dans le sang. Cependant, une comparaison de la Quad et de

l'Atripla a révélé que les anomalies du cholestérol étaient généralement plus importantes chez les patients recevant l'Atripla.

Santé rénale et cobicistat

Les reins filtrent le sang. Ils éliminent les déchets dans l'urine et réabsorbent des substances utiles qu'ils remettent dans le sang. Il semble que la capacité des reins à filtrer le produit de déchets créatinine soit perturbée chez les patients recevant du cobicistat. Pour la FDA, il n'est pas encore clair si cet effet est dû à d'éventuels dommages rénaux causés par le cobicistat ou encore à un changement inoffensif dans la fonction rénale entraînée par l'exposition au cobicistat, comme le prétend Gilead. Même si le débit de filtration glomérulaire *estimé* (DFGe) laissait soupçonner l'élévation du taux de créatinine, les vérifications *réelles* du DFG n'ont pas révélé de telles augmentations. Cette disparité apparente entre le DFG estimé et le DFG réel pourrait expliquer les évaluations contradictoires des taux de créatinine.

Les reins sont plus que de simples filtres. En plus d'aider à convertir la vitamine D en sa forme active, ces organes en forme de haricot contribuent à réguler la tension artérielle et produisent une hormone appelée EPO qui régule la production de globules rouges. Les dysfonctions rénales peuvent avoir un impact considérable sur la santé d'une personne.

Syndrome de Fanconi — mise en contexte

La Quad contient du ténofovir. Selon la FDA, au cours de la dernière décennie, le ténofovir a été associé à l'apparition ou à l'aggravation de problèmes de santé rénale chez certains patients. Dans certains cas, il s'est produit une sorte de dommage rénal très grave appelé syndrome de Fanconi. En présence de ce syndrome, des substances vitales qui sont filtrées par les reins sont éliminées dans l'urine au lieu d'être envoyées au sang. Ce problème survient parce que les tubules dont les reins se servent pour filtrer les substances accumulent le ténofovir dans des concentrations bien plus élevées que dans le sang. Ces tubules abondent en centrales électriques cellulaires appelées mitochondries. La recherche porte à croire que les fortes concentrations de ténofovir dans les tubules rénaux causent des dommages aux mitochondries. Lorsque les mitochondries sont endommagées, elles ne produisent pas assez d'énergie pour les cellules, et ces dernières se mettent par conséquent à mal fonctionner et risquent de mourir. Comme les tubules atteints ne peuvent plus filtrer correctement les substances, des nutriments vitaux sont perdus

dans l'urine. On appelle cette forme particulière de dommage associé au ténofovir la dysfonction tubulaire proximale.

Les symptômes du syndrome de Fanconi peuvent comprendre les suivants :

- douleur osseuse
- fatigue
- mictions excessives

Les analyses d'urine effectuées auprès de personnes atteintes du syndrome de Fanconi peuvent révéler la présence des nutriments suivants :

- acides aminés
- sucre (glucose)
- minéraux comme le magnésium, le phosphore et le sodium

Les facteurs suivants peuvent contribuer considérablement au risque de développer le syndrome de Fanconi :

- âge avancé
- poids corporel sous-optimal
- co-morbidités comme le diabète, l'hypertension et la co-infection au virus de l'hépatite C
- prise d'autres médicaments susceptibles de nuire aux reins

Les effets indésirables touchant les reins étaient plus fréquents parmi les patients recevant la Quad, comparativement aux autres régimes, dans les proportions suivantes :

- Quad – 8 %
- Atripla – 7 %
- régime à base d'atazanavir – 5 %

Selon la FDA, huit personnes du groupe Quad ont dû cesser de prendre celle-ci à cause d'une dysfonction rénale grave, comme suit :

- insuffisance rénale – trois personnes
- syndrome de Fanconi – une personne
- augmentation du taux de créatinine dans le sang – quatre personnes

Une personne recevant le régime à base d'atazanavir a présenté de graves lésions rénales.

Selon l'analyse effectuée par la FDA, des cas de dysfonction tubulaire proximale ont obligé quatre participants recevant la Quad à quitter l'étude (comparativement à aucun participant dans les

autres groupes). Les quatre participants en question venaient des États-Unis et leur âge variait entre 20 et 60 ans.

Sur ces quatre participants, deux, dont l'un âgé de 56 ans et l'autre de 60 ans, avaient des antécédents médicaux d'hypertension et prenaient des médicaments pour ce problème. Des tests effectués avant l'introduction de la Quad laissaient croire que ces participants souffraient d'une dysfonction rénale légère. Une fois le traitement à la Quad commencé, la dysfonction rénale est devenue grave et s'est transformée en insuffisance rénale dans l'espace d'un ou de deux mois.

Avant de quitter l'étude, tous les quatre hommes avaient du glucose et/ou de la protéine décelable dans leurs échantillons d'urine.

Selon la FDA, quatre autres patients recevant la Quad et une personne du groupe atazanavir ont également présenté de graves problèmes rénaux qui les ont poussés à quitter l'étude. Mais il ne s'agissait dans aucun cas d'une dysfonction tubulaire proximale, a précisé la FDA.

Gilead Sciences a fourni à la FDA des données d'innocuité provisoires provenant d'une étude du nom de GS-US-216-0114 qui se poursuit et dont l'objectif consiste à comparer les régimes suivants :

- atazanavir + cobicistat + ténofovir + FTC
- atazanavir + ritonavir + ténofovir + FTC

L'analyse des données a permis à la FDA de reconnaître cinq cas de dysfonction tubulaire proximale parmi les participants recevant le cobicistat et deux cas dans le groupe recevant le ritonavir.

Les participants en question ne souffraient pas d'hypertension et ne prenaient pas d'autres médicaments associés à la dysfonction rénale. L'un des participants du groupe cobicistat avait pourtant le diabète de type 2, ce qui aurait pu le prédisposer à la dysfonction rénale.

Se fondant sur toutes les données des essais sur le cobicistat et d'essais antérieurs sur le ténofovir et le Truvada, la FDA a conclu que « la fréquence de tubulopathies proximales probables menant à la discontinuation du médicament étudié [lors d'essais cliniques de phase III où les participants recevaient du cobicistat] était supérieure à ce à quoi on s'attendrait de la part du ténofovir seulement ». La FDA a aussi souligné que des essais cliniques clés sur la rilpivirine (Edurant et dans le Complera) avaient aussi utilisé le Truvada, mais « aucune

discontinuation du médicament n'a été rapportée à cause du syndrome de Fanconi [ou tout autre effet indésirable rénal grave] ».

Mesures pour assurer l'innocuité

Gilead propose que les médecins prennent les mesures suivantes s'ils envisagent de prescrire la Quad :

- demander une évaluation des concentrations de créatinine dans le sang et l'urine afin de connaître le taux de clairance de la créatinine (rythme auquel la créatinine quitte le corps) avant de prescrire la Quad
- ne pas prescrire la Quad si le taux de clairance de la créatinine est inférieure à 70 ml/min
- si le taux de clairance de la créatinine passe sous les 50 ml/min au cours du traitement par la Quad, discontinuer l'usage de celle-ci
- effectuer une « surveillance de routine » du taux de clairance de la créatinine et d'autres évaluations de la santé rénale, comme le DFGe (débit de filtration glomérulaire estimé) et le taux sanguin de phosphore, auprès des personnes atteintes de dysfonction rénale ou à risque
- éviter de prescrire la Quad aux patients ayant besoin de prendre des médicaments susceptibles de causer la dysfonction rénale ou aux personnes ayant récemment utilisé de tels médicaments

Déséquilibre sexuel

Comme nous l'avons déjà mentionné, les femmes ne constituaient qu'environ 10 % des volontaires inscrits aux études menées pour obtenir l'homologation de la Quad. Cette faible proportion de femmes a limité la capacité de la FDA de détecter des signes de toxicité spécifiques à leur sexe.

En conclusion

L'examen effectué par la FDA révèle que, après un an d'usage, la Quad est généralement efficace et sans danger. Malgré des préoccupations concernant la santé rénale, les cas de dysfonction et de lésions rénales graves étaient peu nombreux.

RÉFÉRENCES :

1. Food and Drug Administration's elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate fixed dose combination Review team. Background package for NDA 203-100. *Memorandum*. 16 April 2012. www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AntiviralDrugsAdvisoryCommittee/UCM303396.pdf

2. German P, Liu HC, Szwarcberg J, et al. Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2012; *in press*.

II AGENTS ANTI-VHC

A. Prévention et traitement du virus de l'hépatite C (VHC)

Dans les pays à revenu élevé comme le Canada, l'Australie, les États-Unis et les nations de l'Europe occidentale, le virus de l'hépatite C (VHC) se transmet des façons suivantes :

- partage de matériel de consommation de drogue (aiguilles, pailles et billets de banque enroulés, etc.)
- rapports sexuels anaux non protégés (particulièrement parmi les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes)
- partage de jouets sexuels
- exposition à des instruments de tatouage et de perçage corporel non stérilisés

Il y a quelques décennies, le VHC se transmettait aussi par les transfusions sanguines ou l'administration de produits sanguins comme les facteurs de coagulation. De nos jours, cependant, les systèmes d'approvisionnement en sang des pays à revenu élevé sont très sûrs.

Comme il n'existe aucun vaccin qui protège contre le VHC, tous les efforts visant la prévention demeurent cruciaux.

Nouvelles options de traitement

Depuis une décennie, le traitement de l'infection au VHC consiste en une combinaison des deux médicaments suivants :

- forme d'interféron-alpha à action prolongée appelée interféron-alpha pégylé (peginterféron), administrée une fois par semaine
- médicament anti-VHC à large spectre appelé ribavirine, deux fois par jour

Le traitement par ces deux médicaments dure entre 24 et 48 semaines, selon la souche du VHC en question et d'autres facteurs.

Récemment dans les pays à revenu élevé, les agences de réglementation ont homologué deux nouveaux médicaments pour le traitement du VHC :

- bocéprévir (Victrelis)
- téléprévir (Incivik)

Chacun de ces médicaments est censé être utilisé en association avec le peginterféron et la ribavirine, et on doit prendre le bocéprévir et le téléprévir trois fois par jour (toutes les huit heures). Cette triple association, ou trithérapie, réussit à guérir l'infection au VHC chez certaines personnes.

Téléprévir

Ce médicament est prescrit à raison de 750 mg, trois fois par jour (toutes les huit heures), habituellement dans le cadre d'une triple association comportant le peginterféron et la ribavirine, pendant 12 semaines consécutives. Après cette période, selon la réponse du VHC à la thérapie et les antécédents de traitement du patient, le téléprévir est administré pendant 12 ou 36 semaines additionnelles, toujours en association avec le peginterféron et la ribavirine.

Bocéprévir

Ce médicament est prescrit à raison de 800 mg, trois fois par jour (toutes les huit heures) en association avec le peginterféron et la ribavirine. Tous les patients reçoivent d'abord la double association de peginterféron et de ribavirine pendant quatre semaines, puis on ajoute ensuite le bocéprévir. Selon la réponse du VHC à la triple combinaison à base de bocéprévir, celle-ci peut durer entre 28 et 48 semaines.

Tous les médicaments ont des effets secondaires. Nous parlons des effets associés à ces deux nouvelles thérapies dans *TraitementSida* 188. Les principaux effets secondaires sont les suivants :

- peginterféron – problèmes de sommeil, anxiété, fatigue et dépression
- ribavirine – anémie, fatigue
- bocéprévir – anémie, altération du sens du goût
- téléprévir – problèmes de peau (éruptions, démangeaisons), anémie

Il semble que le bocéprévir et le téléprévir exacerbent tous les deux l'anémie associée au ritonavir.

Bien que le traitement comportant le bocéprévir ou le téléprévir puisse être très efficace, les quatre médicaments homologués à l'heure actuelle pour l'infection au VHC ne sont pas idéaux à cause de la fréquence des prises de médicaments et des effets secondaires. Il y a aussi des interactions médicamenteuses complexes dans certains cas. De

plus, le bocéprévir et le télaprévir ne sont homologués que pour le traitement d'une seule souche du VHC, soit le génotype 1. Or il existe de nombreux autres génotypes du VHC (numérotés de 1 à 6) et même des sous-types de chacun des génotypes (tels que les génotypes 1a et 1b, etc.). De nouvelles thérapies sont donc nécessaires pour traiter ces autres souches.

Dans ce numéro de *TraitementSida*, nous explorons les données se rapportant au bocéprévir et au télaprévir, ainsi qu'à quelques autres médicaments anti-VHC en voie de développement.

B. Traitement du VHC dans le monde réel

Lors des essais cliniques de phase III sur le bocéprévir et le télaprévir, les participants étaient généralement en bonne santé et ne présentaient que des lésions hépatiques légères ou modérées attribuables à l'infection chronique au VHC. Seule une proportion relativement faible des participants souffrait de lésions hépatiques graves, c'est-à-dire la cirrhose.

Dans le monde réel – c'est-à-dire en dehors du contexte contrôlé d'un essai clinique – de nombreuses personnes atteintes du VHC sont plus malades que les sujets d'une étude clinique et ont donc besoin de se faire traiter d'urgence. Cependant, comme ces patients ne sont pas en bonne santé, ils risquent d'éprouver davantage d'effets indésirables du traitement. Des chercheurs français œuvrant à l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS – première agence de recherche sur le VIH et le VHC de France) ont recueilli des données de santé provenant de programmes d'accès compassionnel au télaprévir et au bocéprévir. Les programmes en question avaient été instaurés avant l'homologation de ces médicaments par l'Afssaps, l'agence de réglementation française. On a donné à cette analyse des données de programmes d'accès compassionnel le nom de Cupic.

Accent sur le télaprévir

Les chercheurs ont analysé des données recueillies auprès de 455 participants dans 55 cliniques situées aux quatre coins de la France. Les participants avaient commencé à prendre une triple association entre février 2011 et avril 2012.

Avant d'être admis à l'étude Cupic, les 296 participants recevant le télaprévir avaient le profil moyen suivant :

- 68 % d'hommes, 32 % de femmes
- âge – 57 ans
- tous étaient porteurs du génotype 1 du VHC (60 % avaient le génotype 1b)
- charge virale en VHC – 3,2 millions UI/ml
- lors d'un traitement antérieur par le peginterféron et la ribavirine, soit les participants n'y ont répondu que partiellement soit ils ont rechuté

Résultats préliminaires – innocuité

Les chercheurs ont présenté les résultats obtenus au cours des 16 premières semaines du traitement. Signalons que les participants ont reçu une triple combinaison comportant du télaprévir pendant 12 semaines, suivie de 36 semaines d'une double combinaison comportant le peginterféron et la ribavirine.

Environ 50 % des participants recevant le télaprévir ont éprouvé des effets indésirables graves durant l'étude, et 15 % d'entre eux ont dû quitter prématurément l'étude pour cette raison.

Environ 2 % des participants recevant le télaprévir sont morts, principalement des causes suivantes :

- infections bactériennes graves
- pneumonie
- hémorragies internes
- complications neurologiques
- cancer du poumon

Les autres complications (non mortelles) se répartissaient comme suit :

- infections graves – 9 %
- éruptions cutanées graves – 8 %
- faiblesse grave – 5 %
- complications découlant de la détérioration de la fonction hépatique – 4 %

Résultats des tests sanguins

- une anémie grave ou potentiellement mortelle s'est produite chez 10 % des participants sous télaprévir
- 57 % des participants sous télaprévir ont dû prendre le stimulant de la moelle osseuse EPO (érythropoïétine)

- 15 % des participants sous télaprévir ont eu besoin de transfusions sanguines
- 12 % des participants sous télaprévir ont vu leur taux de plaquettes (nécessaire à la coagulation du sang) chuter à un niveau très faible, ce qui augmentait leur risque de saignements

La triple association comportant le télaprévir s'est révélée efficace pour supprimer le taux de VHC, même chez les personnes très malades qui avaient eu antérieurement une faible réponse au peginterféron et à la ribavirine ou qui avaient rechuté. Après quatre semaines de traitement dans le cadre de l'étude Cupic, 51 % des participants recevant le télaprévir avaient une charge virale indétectable en VHC dans le sang. À la 16^e semaine de l'étude, 71 % d'entre eux avaient un taux indétectable de VHC. Ce résultat indique que même les personnes très malades peuvent bénéficier d'une triple association contre le VHC. Le suivi continue afin de pouvoir évaluer les taux de guérison et de rechute à long terme.

Accent sur le bocéprévir

Les chercheurs ont analysé des données recueillies auprès de 455 participants dans 55 cliniques situées aux quatre coins de la France. Les participants avaient commencé à prendre une triple association entre février 2011 et avril 2012. Avant d'être admis à l'étude Cupic, les 159 participants recevant le bocéprévir avaient le profil moyen suivant :

- 68 % d'hommes, 32 % de femmes
- âge – 57 ans
- tous étaient porteurs du génotype 1 du VHC (60 % avaient le génotype 1b)
- charge virale en VHC – 3,2 millions UI/ml
- lors d'un traitement antérieur par le peginterféron et la ribavirine, soit les participants n'y ont répondu que partiellement soit ils ont rechuté

Résultats préliminaires — innocuité

Les chercheurs ont présenté les résultats obtenus durant les 16 premières semaines du traitement. Signalons que les participants ont reçu une triple combinaison comportant du bocéprévir pendant quatre semaines, suivie de 40 semaines d'une double combinaison comportant le peginterféron et la ribavirine.

Environ 38 % des participants recevant le bocéprévir ont éprouvé des effets indésirables graves durant l'étude, et 7 % d'entre eux ont dû quitter prématurément l'étude pour cette raison.

Environ 1 % des participants recevant le bocéprévir sont morts, principalement des causes suivantes :

- infections pulmonaires
- infections bactériennes graves

Les autres complications (non mortelles) se répartissaient comme suit :

- infections graves – 3 %
- faiblesse grave – 6 %
- aucun cas d'éruption cutanée n'a été constaté, mais un participant a souffert de démangeaisons considérables
- complications découlant du déclin de la fonction hépatique – 4 %

Résultats des tests sanguins

- une anémie grave ou potentiellement mortelle s'est produite chez 10 % des participants recevant le bocéprévir
- 66 % des participants sous bocéprévir ont dû prendre le stimulant de la moelle osseuse EPO (érythropoïétine)
- 11 % des participants sous bocéprévir ont eu besoin de transfusions sanguines

La triple association comportant le bocéprévir s'est révélée efficace pour supprimer le taux de VHC, même chez les personnes très malades qui avaient eu antérieurement une faible réponse au peginterféron et à la ribavirine ou qui avaient rechuté. Après huit semaines de traitement dans le cadre de l'étude Cupic, 37 % des participants recevant le bocéprévir avaient une charge virale indétectable en VHC dans le sang. À la 16^e semaine de l'étude, 61 % d'entre eux avaient un taux indétectable de VHC.

Les chercheurs français recommandent que la triple combinaison soit utilisée « avec prudence » auprès des patients atteints de cirrhose. Ils insistent aussi sur l'importance d'un suivi rigoureux à cause du risque d'anémie.

RÉFÉRENCE :

Hézode C, Dorival, C, Zoulim F, et al. Safety of telaprevir or boceprevir in combination with peginterferon alfa/ribavirin in cirrhotic non-responders: first results of the French early access program (ANRS CO20 – CUPIC). In: Program and abstracts of the 47th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver, 18-22 April 2012, Barcelona, Spain.

C. Regard sur les interactions entre les médicaments contre le VIH et le VHC

Le bocéprévir et le télaprévir interagissent avec certains médicaments utilisés pour le traitement du VIH (et vice versa). La plupart des études sur les interactions médicamenteuses ont été menées auprès de volontaires en bonne santé qui n'avaient ni le VHC ni le VIH. À la lumière des résultats de ces études, des pharmacologues et les autorités des États-Unis et d'Europe ont formulé des recommandations concernant les médicaments qui ne devraient pas être utilisés ensemble.

Certains experts des maladies infectieuses sont en désaccord avec les recommandations sur les interactions médicamenteuses parce qu'ils ont observé des réponses antivirales adéquates au VHC et au VIH lors d'essais cliniques menés auprès de personnes séropositives recevant à la fois une multithérapie et le bocéprévir ou le télaprévir.

Pourquoi ces différences?

Il y a plusieurs raisons qui pourraient expliquer pourquoi des expériences sur des volontaires séronégatifs ont donné des résultats différents des essais cliniques menés auprès de personnes séropositives. Les voici :

- De nombreux médicaments sont dégradés dans le foie; chez les personnes co-infectées, la dysfonction hépatique a tendance à être plus importante que chez les personnes n'ayant pas le VHC; par conséquent, les taux de médicaments ont tendance à être plus élevés chez les personnes co-infectées que chez les volontaires en bonne santé. Pour cette raison, une baisse de 30 % à 50 % des taux de médicaments pourrait ne pas avoir d'impact significatif sur le plan clinique chez certaines personnes co-infectées.
- Le peginterféron fait partie de la triple association anti-VHC standard; cela pourrait avoir fourni une activité anti-VIH additionnelle qui aurait compensé la baisse des taux de médicaments anti-VIH.

Comme c'est le cas de plusieurs études sur la co-infection menées à ce jour, ces études ont porté sur un nombre trop faible de participants pour pouvoir en tirer des conclusions significatives. Heureusement, le AIDS Clinical Trials Group (ACTG) des États-Unis et l'ANRS française cherchent maintenant à rectifier cette situation. Les deux organismes recrutent actuellement des volontaires co-infectés afin d'approfondir l'étude des interactions

médicamenteuses complexes qui peuvent survenir lorsque des médicaments contre le VIH et le VHC sont utilisés par la même personne.

RÉFÉRENCE

Burger DM. Interactions between antiretrovirals and direct acting antivirals. In: Program and abstracts of the 8th International Workshop on HIV and Hepatitis Co-infection, 30 May–1 June 2012, Madrid, Spain.

D. Interactions entre les médicaments contre le VIH et le télaprévir

Les responsables des essais cliniques de phase III ont tendance à sélectionner avec prudence des patients présentant peu de problèmes de santé préexistants ou des problèmes légers à modérés. Une fois qu'un médicament est homologué, cependant, il peut être utilisé par une grande variété de patients, dont certains souffrant de plusieurs problèmes de santé. La co-infection au VIH figure dans cette liste de problèmes de santé coexistants. Comme les personnes séropositives reçoivent vraisemblablement une combinaison de médicaments puissants contre le VIH (couramment appelée multithérapie ou TAR), il est essentiel d'étudier les interactions susceptibles d'avoir lieu entre les médicaments utilisés contre le VIH et ceux utilisés contre le VHC.

Pharmacologue de renommée internationale, David Burger, Ph.D., a réuni et examiné des données récemment présentées sur de nombreuses interactions susceptibles de se produire entre différents médicaments. Voici un résumé de ses résultats.

Télaprévir — impact sur les inhibiteurs de la protéase du VIH

Voici les principaux résultats d'expériences menées pour évaluer les interactions entre divers médicaments :

- atazanavir – baisse de 17 % lorsque utilisé avec le télaprévir
- lopinavir-ritonavir (Kaletra) – aucun changement lorsque utilisé avec le télaprévir
- darunavir-ritonavir – baisse de 40 % lorsque utilisé avec le télaprévir
- fosamprénavir-ritonavir – baisse de 47 % lorsque utilisé avec le télaprévir

Le Dr Burger laisse entendre que ni le darunavir-ritonavir ni le fosamprénavir-ritonavir ne devraient être utilisés avec le télaprévir.

Il faut souligner que la liste ci-dessus ne parle que des effets du télaprévir sur des médicaments anti-VIH spécifiques. L'impact de ces derniers et d'autres médicaments sur le télaprévir fera l'objet d'une section ultérieure de cet article.

Télaprévir — impact sur le raltégravir

Dans l'ensemble, les concentrations de l'inhibiteur de l'intégrase raltégravir (Isentress) ont augmenté de 31 % dans le sang lorsqu'il était utilisé avec le télaprévir. Selon le Dr Burger, un ajustement de la dose de raltégravir ne serait pas nécessaire pour les patients recevant le télaprévir.

Télaprévir — impact sur certains analogues non nucléosidiques

L'étravirine est un analogue non nucléosidique que l'on vend sous le nom de marque Intelence. Le télaprévir a fait baisser le taux sanguin d'étravirine de 6 %, ce qui représente un faible changement.

La rilpivirine est un autre analogue non nucléosidique qui porte le nom de marque Edurant et qui est aussi l'un des composants du Complera. Le télaprévir a fait augmenter le taux de rilpivirine de près de 80 %. Comme une telle augmentation risque de donner lieu à des effets secondaires dangereux, cette combinaison est à éviter.

L'éfavirenz réduit considérablement les concentrations de télaprévir dans le sang. Selon le professeur Burger, il est possible d'utiliser l'éfavirenz, mais la dose de télaprévir devrait être augmentée à 1 125 mg, toutes les huit heures.

Effet des inhibiteurs de la protéase du VIH sur le télaprévir

Lors d'expériences sur des humains, les changements suivants se sont produits :

- le lopinavir-ritonavir (Kaletra) a réduit le taux de télaprévir de 54 %
- l'atazanavir-ritonavir a réduit le taux de télaprévir de 20 %
- le darunavir-ritonavir a réduit le taux de télaprévir de 35 %
- le fosamprénavir-ritonavir a réduit le taux de télaprévir de 32 %

Le Dr Burger fait valoir que l'atazanavir-ritonavir est vraisemblablement la seule combinaison de cette liste que l'on peut utiliser sans danger avec le télaprévir.

Le raltégravir a fait augmenter le taux de télaprévir de 7 % — cette différence n'est pas significative.

L'étravirine a réduit le taux de télaprévir de 18 %. Lorsque la dose de télaprévir a été doublée jusqu'à 1 500 mg, toutes les huit heures, on s'est étonné de constater que le taux de télaprévir a diminué de 20 %. Voilà un exemple qui illustre la complexité et l'imprévisibilité des interactions médicamenteuses, d'où l'importance de les étudier.

La rilpivirine a provoqué une chute de 8 % du taux de télaprévir.

Interactions médicamenteuses avec le télaprévir — résumé

Le Dr Burger a formulé les recommandations suivantes à l'intention des médecins qui envisagent de prescrire le télaprévir à leurs patients co-infectés par le VIH et le VHC :

- on peut utiliser l'étravirine
- on peut utiliser l'éfavirenz, mais il faut porter la dose de télaprévir à 1 125 mg, toutes les huit heures
- on peut utiliser la rilpivirine, pourvu qu'on fasse preuve de beaucoup de prudence
- on peut utiliser le raltégravir
- on peut utiliser l'atazanavir-ritonavir
- on peut utiliser le ténofovir

Le pharmacologue recommande que les médicaments suivants **ne** soient **pas** utilisés par les patients recevant le télaprévir :

- darunavir-ritonavir
- fosamprénavir-ritonavir
- lopinavir-ritonavir

Ces recommandations sont de portée large. Comme chaque personne prend vraisemblablement plusieurs autres médicaments pour traiter les complications du VHC (ou de l'infection au VIH), il nous faut beaucoup plus d'informations sur les interactions médicamenteuses. En attendant les résultats d'essais cliniques d'envergure menés par l'ACTG et l'ANRS et l'émergence d'un consensus sur les médicaments qu'il faudrait utiliser, nous exhortons les médecins qui songent à prescrire ces médicaments et d'autres à se laisser orienter par les agences de réglementation, à consulter les monographies de produit pertinents et à parler à d'autres experts, notamment les pharmacologues et d'autres spécialistes ayant déjà soigné des patients co-infectés.

RÉFÉRENCE :

Burger DM. Interactions between antiretrovirals and direct acting antivirals. In: Program and abstracts of the 8th International Workshop on HIV and Hepatitis Co-infection, 30 May–1 June 2012, Madrid, Spain.

E. Interactions entre les médicaments contre le VIH et le bocéprévir

Les responsables des essais cliniques de phase III ont tendance à sélectionner avec prudence des patients présentant peu de problèmes de santé préexistants ou des problèmes légers à modérés. Une fois qu'un médicament est homologué, cependant, il peut être utilisé par une grande variété de patients, dont certains souffrant de plusieurs problèmes de santé. La co-infection au VIH figure dans cette liste de problèmes de santé coexistants. Comme les personnes séropositives reçoivent vraisemblablement une combinaison de médicaments puissants contre le VIH (couramment appelée multithérapie ou TAR), il est essentiel d'étudier les interactions susceptibles d'avoir lieu entre les médicaments utilisés contre le VIH et ceux utilisés contre le VHC.

Pharmacologue de renommée internationale, David Burger, Ph.D., a réuni et examiné des données récemment présentées sur de nombreuses interactions susceptibles de se produire entre différents médicaments. Voici un résumé de ses résultats.

Bocéprévir — impact sur les inhibiteurs de la protéase du VIH

Voici les principaux résultats d'expériences utilisées pour évaluer les interactions entre les médicaments :

- les taux d'atazanavir-ritonavir ont chuté de 35 % lorsqu'il était utilisé avec le bocéprévir
- les taux de lopinavir-ritonavir (Kaletra) ont chuté de 34 % lorsqu'il était utilisé avec le bocéprévir
- les taux de darunavir-ritonavir ont chuté de 44 % lorsqu'il était utilisé avec le bocéprévir

Ces changements sont d'une telle importance que le Dr Burger déconseille l'usage de bocéprévir avec ces médicaments anti-VIH.

Raltégravir

Les taux de ce médicament ont augmenté de 1 % lorsqu'il était utilisé avec le bocéprévir.

Intearctions avec les analogues non nucléosidiques

Le bocéprévir a fait baisser les taux d'étravirine de 23 %.

L'éfavirenz a fait baisser les taux de bocéprévir de 19 % — ces médicaments ne devraient pas être utilisés ensemble.

Effet des médicaments anti-VIH sur le bocéprévir

Lors d'expériences sur des humains, les changements suivants se sont produits :

- l'atazanavir-ritonavir a réduit les taux de bocéprévir de 5 %
- le lopinavir-ritonavir a réduit les taux de bocéprévir de 34 %
- le darunavir-ritonavir a réduit les taux de bocéprévir de 32 %
- l'étravirine a réduit les taux de bocéprévir de 10 %

Interactions médicamenteuses avec le bocéprévir — résumé

Le Dr Burger a formulé les recommandations suivantes à l'intention des médecins qui envisagent de prescrire le bocéprévir à leurs patients co-infectés par le VIH et le VHC :

- le ténofovir fait augmenter les taux de bocéprévir de 8 % — ces médicaments peuvent être utilisés ensemble
- on peut utiliser l'étravirine avec le bocéprévir
- on peut utiliser le raltégravir avec le bocéprévir

Les médicaments suivants **ne** devraient pas être utilisés avec le bocéprévir :

- atazanavir-ritonavir
- lopinavir-ritonavir
- darunavir-ritonavir
- éfavirenz — ce médicament fait baisser les taux de bocéprévir de 19 %

Comme chaque personne prend vraisemblablement plusieurs autres médicaments pour traiter les complications du VHC (ou de l'infection au VIH), il nous faut beaucoup plus d'informations sur les interactions médicamenteuses. En attendant les résultats d'essais cliniques d'envergure menés par l'ACTG et l'ANRS et l'émergence d'un consensus sur les médicaments qu'il faudrait utiliser, nous exhortons les médecins qui songent à prescrire ces médicaments et d'autres à se laisser orienter par les agences de réglementation, à consulter les monographies de produit pertinents et à parler à d'autres experts, notamment les pharmacologues

et d'autres spécialistes ayant déjà soigné des patients co-infectés.

RÉFÉRENCE :

Burger DM. Interactions between antiretrovirals and direct acting antivirals. In: Program and abstracts of the *8th International Workshop on HIV and Hepatitis Co-infection*, 30 May–1 June 2012, Madrid, Spain.

F. France — étude sur l'insuffisance hépatique en phase terminale

Si l'infection au VHC n'est pas traitée, les tissus sains du foie sont remplacés par des tissus cicatriciels dans le cadre d'un processus appelé fibrose. À la longue, à mesure que la fibrose s'étend, le foie devient de plus en plus dysfonctionnel et la santé de l'organisme se détériore en conséquence. À ce stade, l'insuffisance hépatique en phase terminale (IHPT) se déclare et de nombreuses complications s'ensuivent, telles que des infections bactériennes graves, des hémorragies internes, une fatigue grave, des problèmes neurocognitifs et, dans certains cas, le cancer du foie.

Des chercheurs français ont suivi l'état de santé de 310 personnes co-infectées par le VIH et le VHC dont le foie avait subi des dommages étendus (cirrhose). L'équipe a constaté que les facteurs suivants étaient présents chez les personnes les plus susceptibles d'éprouver des complications graves de l'IHPT :

- taux élevé d'alpha-fœtoprotéine dans le sang
- faible compte de CD4+ — moyenne de 275 cellules, comparativement à 395 cellules chez les autres
- plus susceptibles de louer leur domicile que d'en être propriétaire; cela pourrait refléter des conditions socioéconomiques défavorables

Après cinq ans de suivi, environ 16 % des participants souffraient d'IHPT.

Entre 2006 et 2011, les causes de décès ont été les suivantes, dans les proportions indiquées :

- causes liées au VHC, y compris le cancer du foie – 43 %
- cancer non lié au sida – 14 %
- sida – 10 %
- maladie cardiovasculaire – 8 %
- infections non liées au sida – 8 %
- problèmes pulmonaires – 4 %
- surdose et suicide – 5 %

Même chez un sous-groupe de participants qui avaient réussi à se débarrasser du VHC grâce au traitement, le risque de cancer du foie a perduré, possiblement à cause de dommages hépatiques étendus (cirrhose).

Il faut se rappeler qu'il s'agit dans ce cas d'une étude par observation et non d'un essai clinique randomisé, contrôlé contre placebo. Il est donc possible que les résultats aient été faussés par inadvertance. Il n'empêche que l'étude souligne le besoin qu'ont les personnes infectées par le VHC de faire traiter plus tôt cette infection, c'est-à-dire avant que la maladie cause des dommages importants au foie.

RÉFÉRENCE :

Salmon D, Pambrun E, Winnock M, et al. Incidence of end stage liver disease (ESLD) in HIV/HCV infected patients in France 'HEPAVIR ANRS C013'. In: Program and abstracts of the *8th International Workshop on HIV and Hepatitis Co-infection*, 30 May–1 June 2012, Madrid, Spain. Abstract 0_02A.

G. Médicaments anti-VHC en voie de développement

Le VHC possède des protéines essentielles sans lesquelles les cellules infectées du foie ne sont pas en mesure de faire de nouvelles copies du virus. De nouveaux médicaments anti-VHC qui bloquent l'action des protéines NS3/4A du VHC sont en voie de développement; on appelle ces médicaments des inhibiteurs de la protéase. Le bocéprévir et le télaprévir sont deux inhibiteurs de la protéase qui ont été homologués pour le traitement du VHC.

On appelle les médicaments qui bloquent l'action d'une autre protéine appelée NS5B des inhibiteurs de la polymérase. Il en existe deux groupes — les inhibiteurs nucléosidiques et les inhibiteurs non nucléosidiques. De façon générale, les inhibiteurs nucléosidiques qui ciblent la NS5B ont tendance à posséder une plus forte activité anti-VHC et ce, contre plusieurs génotypes du virus. Lorsque le VHC est exposé aux inhibiteurs nucléosidiques, le risque de résistance est plus faible que lorsqu'il est traité par des inhibiteurs non nucléosidiques.

De nombreux médicaments sont en voie de développement pour le traitement du VHC. En voici quelques exemples :

Siméprévir (TMC435)

Ce médicament bloque l'activité des protéines NS3/4A du VHC et appartient donc à la famille

des inhibiteurs de la protéase. Le siméprévir agit contre le VHC de façon semblable au téléprévir et au bocéprévir lorsqu'il est utilisé en combinaison avec d'autres médicaments. On prend le siméprévir en une seule dose quotidienne de 150 mg. Les effets secondaires courants comprennent la nausée, la fatigue et des symptômes pseudogrippaux. Un essai clinique de phase III sur le siméprévir est en cours. D'autres informations sur le siméprévir apparaissent plus loin dans ce numéro de *TraitementSida*.

Asunaprévir (BMS-650032)

Cet inhibiteur de la protéase agit contre la protéine NS3 du VHC. Administré en deux prises quotidiennes, ce médicament a été éprouvé en association avec un autre agent anti-VHC appelé daclatasvir. Cette double association a réussi à guérir l'infection au VHC dans certains cas. D'autres informations sur l'asunaprévir apparaissent plus loin dans ce numéro de *TraitementSida*.

BI 201335

Ce médicament est un inhibiteur de la protéase qui s'attaque à la protéine NS3 du VHC. Le BI 201335 se prend une fois par jour et fait actuellement l'objet d'essais cliniques de phase III où il est administré en association avec le peginterféron-alpha et la ribavirine. Lors des essais de phase II, les taux de guérison associés au BI 201335 allaient de 73 % à 87 %. Les effets secondaires comprennent un jaunissement temporaire de la peau, des éruptions cutanées, la peau sèche et la sensibilité aux rayons du soleil. On a également signalé des cas de nausées, de vomissements et de diarrhées.

Daclatasvir (BMS-790052)

Ce médicament cible la protéine NS5A du VHC. Une combinaison de daclatasvir et d'asunaprévir — avec ou sans peginterféron et ribavirine — a été évaluée auprès de personnes qui n'avaient pas répondu antérieurement à la double association peginterféron-alpha et ribavirine. La quadruple thérapie a permis de guérir 90 % des participants au bout de 24 semaines. La double association de daclatasvir et d'asunaprévir a donné lieu à un taux de guérison de 36 %, ce qui laisse croire qu'un certain nombre de patients peuvent être traités avec succès par un régime qui ne comporte pas d'interféron.

GS-7977

Ce médicament est un inhibiteur nucléosidique de la polymérase NS5B du VHC (qui portait autrefois le nom de PSI-7977). Les essais cliniques préliminaires ont révélé que le GS-7977 possède une activité anti-VHC puissante contre les souches du génotype 1. Lorsque le GS-7977 était utilisé

en association avec le peginterféron-alpha et la ribavirine chez des volontaires porteurs du génotype 1 du VHC qui n'avaient jamais reçu de traitement auparavant, on observait des baisses importantes de la charge virale en VHC après aussi peu que trois jours. Lorsque le GS-7977 est utilisé en trithérapie avec l'interféron et la ribavirine, il semble agir efficacement contre les génotypes 2 et 3. Les effets secondaires éventuels ne sont pas encore clairs. De nombreux essais cliniques sont en cours ou prévus pour évaluer ce médicament, dont certains se déroulent en l'absence d'interféron. Les meilleures combinaisons de médicaments à utiliser avec le GS-7977 n'ont pas encore été clairement établies.

ABT-072

Ce médicament est un inhibiteur non nucléosidique de la polymérase NS5B du VHC et possède une activité puissante contre le virus. Des détails concernant l'utilisation de ce médicament apparaissent plus loin dans ce numéro de *TraitementSida*.

VCH-222

Ce médicament est un inhibiteur non nucléosidique qui bloque l'action de la NS5B et qui agit contre les génotypes 1a et 1b du VHC. Les effets secondaires incluent la fatigue, de faibles nausées et la diarrhée. Un essai clinique sur le VCH-222, le téléprévir et la ribavirine est prévu.

RÉFÉRENCES :

1. Poordad F, Dieterich D. Treating hepatitis C: current standard of care and emerging direct-acting antiviral agents. *Journal of Viral Hepatitis*. 2012 Jul;19(7):449-64.
2. Welsch C, Jesudian A, Zeuzem S, et al. New direct-acting antiviral agents for the treatment of hepatitis C virus infection and perspectives. *Gut*. 2012 May;61 Suppl 1:i36-46.
3. Cooper C. Hepatitis C Treatment Highlights From the 2011 American Association for the Study of Liver Disease Meeting. *Clinical Infectious Diseases*. 2012: *in press*.
4. Sulkowski M. Interferon-free HCV treatment regimens. In: Program and abstracts of the *8th International Workshop on HIV and Hepatitis Co-infection*, 30 May–1 June 2012, Madrid, Spain. Abstract 0_02A.

H. Triple combinaison novatrice — ABT-450 + ABT-072 et ABT-333

L'ABT-450 est un inhibiteur de la protéase du VHC qui s'attaque à la protéine NS3/4A du même virus. Il faut prendre ce médicament avec du ritonavir pour s'assurer que le taux d'ABT-450 demeure élevé.

L'ABT-072 et l'ABT-333 sont des inhibiteurs non nucléosidiques qui bloquent l'action de l'enzyme NS5B du VHC.

Lors de l'essai clinique dont nous allons rendre compte, ces trois médicaments ont été associés au ritonavir et testés auprès de volontaires infectés par le génotype 1 du VHC. Les participants n'avaient pas reçu de traitement anti-VHC auparavant (patients jamais traités), ou, s'ils avaient déjà reçu un traitement par interféron et ribavirine, ils n'ont pas répondu adéquatement à cette thérapie.

Les participants ont été répartis dans les groupes suivants pour recevoir des doses de ribavirine allant de 1 000 à 1 200 mg par jour :

Groupe 1 (personnes jamais traitées)

- 11 participants : ABT-450 + ritonavir (150 mg + 100 mg) une fois par jour + ABT-072 (400 mg) une fois par jour + ribavirine

Groupe 2 (personnes jamais traitées)

- 19 participants : ABT-450 + ritonavir (250 mg + 100 mg) une fois par jour + ABT-333 (400 mg) deux fois par jour + ribavirine

Groupe 3 (personnes jamais traitées)

- 14 participants : ABT 450 + ritonavir (150 mg + 100 mg) une fois par jour + ABT-333 (400 mg) deux fois par jour + ribavirine

Groupe 4 (non-répondeurs antérieurement)

- 17 participants : ABT-450 + ritonavir (150 mg + 100 mg) une fois par jour + ABT-333 (400 mg) deux fois par jour + ribavirine

Le traitement expérimental a été administré pendant 12 semaines consécutives suivies d'une période d'observation (qui se poursuit). Aucun participant ne présentait de lésions hépatiques graves et aucun n'était co-infecté par le VHB ou le VIH. Leur profil moyen au début de l'étude était le suivant :

- 72 % d'hommes, 28 % de femmes
- âge – 55 ans
- infectés par le génotype 1a ou 1b du VCH
- charge virale en VHC supérieure à 800 000 UI/ml

Résultats

Les participants avaient une charge virale supprimée après 12 semaines dans les proportions suivantes :

- Groupe 1 : 91 %
- Groupe 2 : 95 %
- Groupe 3 : 93 %
- Groupe 4 : 47 %

Chez deux participants, le traitement a réussi à supprimer le VHC, mais leur taux de virus est remonté par la suite.

Aucun décès ou complication potentiellement mortelle ne s'est produit.

On a constaté des cas isolés d'enzymes hépatiques élevées (ALT et AST) dans le sang, mais ils ne s'accompagnaient d'aucun symptôme, et les taux d'enzymes ont baissé après la fin de l'étude.

Effets secondaires

Quatre personnes ont eu des réactions indésirables graves, comme suit :

- taux de bilirubine élevée (attribuable possiblement à l'ABT-450)
- fatigue
- douleur
- vomissements

Aucune de ces réactions indésirables n'était suffisamment grave pour obliger les participants à quitter l'étude ou à cesser temporairement de prendre les médicaments.

Les éruptions cutanées étaient peu communes et, le cas échéant, elles étaient légères dans la plupart des cas.

Les effets secondaires courants suivants ont été signalés :

- fatigue
- nausées
- maux de tête

Dans l'ensemble, chez 91 % des participants qui n'avaient jamais reçu de traitement anti-VHC, la charge virale en VHC est demeurée indétectable. Pour leur part, les participants qui n'avaient pas répondu à un traitement antérieur ont réussi à obtenir un taux indétectable de VHC après 12 semaines dans une proportion de 47 %.

Les deux doses d'ABT-450 (250 mg et 150 mg) ont fait preuve d'une efficacité comparable.

Des essais cliniques sur les trois médicaments ABT se poursuivent. Les chercheurs comptent évaluer les interactions médicamenteuses entre ces médicaments et avec les médicaments anti-VIH couramment utilisés.

RÉFÉRENCE :

Cohen D, Poordad F, Lawitz E, et al. 12-week interferon-free regimen of ABT-450/r+ABT-333+ribavirin achieved SVR12 in more than 90% of treatment-naïve HCV genotype-1-infected subjects and 47% of previous non-responders. In: Program and abstracts of the *8th International Workshop on HIV and Hepatitis Co-infection*, 30 May–1 June 2012, Madrid, Spain.

I. Le siméprévir fait ses débuts (TMC435)

Le TMC435 est un inhibiteur de la protéase qui cible l'enzyme NS3/4A du VHC; on le prend par voie orale une fois par jour. Ce médicament est efficace contre le génotype 1 du VHC et, lors d'études préliminaires, il s'est montré efficace contre d'autres souches ou génotypes du VHC.

On a mené une étude de phase II pour évaluer l'innocuité et l'efficacité préliminaires du siméprévir auprès de volontaires qui avaient déjà reçu un traitement par interféron et ribavirine sans y avoir répondu comme souhaité.

Les chercheurs ont affecté les participants au hasard à quatre groupes pour recevoir les médicaments suivants dans le cadre d'un essai à double insu :

- Groupe 1 : TMC435 + peginterféron + ribavirine pendant 12 semaines, suivi de peginterféron + ribavirine + placebo pendant 36 semaines
- Groupe 2 : TMC435 + peginterféron + ribavirine pendant 24 semaines, suivi de peginterféron + ribavirine + placebo pendant 24 semaines
- Groupe 3 : TMC435 + peginterféron + ribavirine pendant 48 semaines
- Groupe 4 : peginterféron + ribavirine + placebo pendant 48 semaines

Après la fin de toutes les périodes de traitement (48 semaines), on a continué à suivre les participants pendant 24 semaines encore.

Dans les groupes 1, 2 et 3, la moitié des participants a reçu le TMC435 à raison de 100 mg par jour, comparativement à 150 mg par jour dans l'autre moitié.

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

- 68 % d'hommes, 32 % de femmes
- âge – 50 ans
- poids – 80 kg
- 41 % avaient le génotype 1a du VHC
- plus de 80 % avaient une charge virale en VHC de 800 000 UI/ml ou plus

Antécédents de traitement

Lors du traitement anti-VHC antérieur (peginterféron + ribavirine), les participants avaient répondu comme suit à la thérapie :

- 40 % ont rechuté
- 35 % ont eu une réponse partielle
- 25 % n'ont bénéficié d'aucune baisse significative de leur charge virale en VHC

Résultats

Pour faire l'analyse finale de cette étude, les chercheurs se sont fiés aux données recueillies auprès de 462 participants. Les taux de guérison étaient les suivants selon le groupe :

- Groupe 1 : 67 %
- Groupe 2 : 72 %
- Groupe 3 : 80 %
- Groupe 4 : 23 %

De façon générale, plus le traitement par le siméprévir durait, plus les chances de se rétablir de l'infection au VHC augmentaient. De plus, les participants qui ont reçu la dose plus élevée de siméprévir (150 mg une fois par jour) ont mieux répondu au traitement. La réponse au traitement a été bonne parmi les participants qui avaient rechuté précédemment (85 %), ceux qui avaient obtenu antérieurement une réponse partielle (75 %) et même parmi les personnes qui n'avaient obtenu aucune réponse au traitement antérieur (51 %).

Le génotype du VHC n'a pas eu d'impact significatif sur la réponse au traitement.

Les taux de guérison parmi les participants atteints de cirrhose allaient de 31 % à 81 %.

Accent sur la virologie

De façon générale, les taux d'échec virologique étaient faibles, mais ont augmenté chez les participants qui avaient mal répondu à un traitement antérieur.

- Les participants du groupe siméprévir 100 mg (13 %) ont connu davantage de rebonds viraux que les participants recevant la dose de 150 mg (9 %).
- Après que la charge virale est devenue indétectable, les rebonds viraux étaient plus nombreux parmi les participants recevant la dose de 100 mg (11 %) que chez les participants recevant la dose de 150 mg (9 %).

Au moment du rebond viral, on a détecté du VHC résistant chez 98 % des participants éprouvant ce problème. Les mutations émergentes étaient les suivantes :

- génotype 1a – habituellement la R155K seule ou en combinaison
- génotype 1b – habituellement la D168V

Ces mutations réduisaient considérablement la sensibilité du virus au siméprévir.

Les effets secondaires courants suivants se sont produits dans tous les groupes :

- maux de tête
- fatigue
- maladie pseudogrippale
- éruptions cutanées

Les participants qui recevaient les doses suivantes du siméprévir ont présenté davantage d'éruptions cutanées, dans les proportions suivantes :

- siméprévir 100 mg une fois par jour – 23 %
- siméprévir 150 mg une fois par jour – 30 %
- placebo – 18 %

Les changements dans les globules rouges étaient comparables dans tous les groupes.

Notons que la dose de 150 mg a été choisie pour les essais cliniques de phase III sur le siméprévir.

RÉFÉRENCES :

1. Zeuzem S, Berg T, Gane E, et al. TMC435 with peginterferon and ribavirin in treatment-experienced HCV genotype 1 patients: the ASPIRE study, a randomized phase IIb trial. In: Program and abstracts of the *47th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver*, 18-22 April 2012, Barcelona, Spain.
2. Lenz O, Fevery B, Vigen L, et al. TMC435 in patients infected with HCV genotype 1 who have failed previous pegylated interferon/ribavirin treatment: virologic analyses of the ASPIRE trial. In: Program and abstracts of the *47th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver*, 18-22 April 2012, Barcelona, Spain.

J. Siméprévir — exonéré des soupçons de photosensibilité

Certains médicaments rendent la peau plus sensible à la lumière du soleil. Cela se produit lorsque celle-ci (qui comporte des rayons ultraviolets ou UV) interagit avec de faibles concentrations de médicaments présents dans la peau. Parmi les médicaments susceptibles de produire cet effet, mentionnons les antibiotiques, les antidépresseurs, les anticonvulsivants et les hypotenseurs, ainsi que certaines plantes médicinales comme le millepertuis (et ses extraits l'hypéricine et l'hyperforine).

En général, la sensibilité de la peau se manifeste de deux manières lorsqu'elle est exposée aux rayons UV :

- coup de soleil immédiat, rougeur et enflure temporaire dans les deux à six heures suivant l'exposition au soleil
- coup de soleil retardé avec rougeur et sensibilité au toucher dans les 24 heures suivant l'exposition

Les expériences de laboratoire sur le TMC435 (siméprévir) laissaient soupçonner que ce médicament pouvait être un agent photosensibilisant. Pour explorer cette possibilité, les chercheurs ont recruté des volontaires en bonne santé et les ont affectés au hasard à trois groupes pour recevoir l'une des interventions suivantes pendant neuf jours :

- siméprévir 150 mg une fois par jour
- ciprofloxacine (Cipro) 500 mg deux fois par jour
- placebo

On a choisi la Cipro parce qu'elle a des effets photosensibilisants légers.

Les chercheurs ont exposé les participants à des rayons UV artificiels semblables aux rayons de la mi-été afin de simuler l'exposition au soleil et ce, juste avant et tout de suite après la fin du traitement expérimental.

Les chercheurs ont recruté 36 participants de race blanche, dont 33 hommes et trois femmes. Douze personnes ont été choisies pour recevoir chacune des interventions.

Résultats

Onze volontaires ont présenté un cas de photosensibilité légère, modérée ou sévère, dont trois personnes recevant le placebo. Trois cas de

photosensibilité légère se sont produits parmi les personnes recevant le siméprévir.

Aucune différence statistiquement significative n'a été constatée entre les différentes interventions en ce qui avait trait à l'intensité des réactions cutanées.

Les tests de laboratoire d'usage courant n'ont pas révélé de changements au cours de la période de l'étude.

L'équipe de recherche a conclu que le siméprévir n'était pas associé à un risque accru de photosensibilité.

RÉFÉRENCE :

Simion A, Janssens L, Peeters M, et al. Absence of photosensitivity potential of TMC435 in healthy volunteers. Abstract 1159. In: Program and abstracts of the *47th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver*, 18-22 April 2012, Barcelona, Spain.

K. Siméprévir et différentes souches du VHC

Comme c'est le cas de beaucoup de virus, il existe plus d'une sorte, ou souche, du VHC. On appelle ces différentes souches des génotypes. Les génotypes du VHC sont largement dispersés à travers la planète, comme suit :

- génotype 1 – présent partout dans le monde et courant en Amérique du Nord et en Europe occidentale
- génotype 2 – présent en Amérique du Nord, en Europe et au Japon (sous-types 2a et 2b), dans le nord de l'Italie (sous-type 2c) et en Afrique occidentale
- génotype 3 – présent partout dans le monde, particulièrement dans le sous-continent indien
- génotype 4 – courant en Égypte, au Moyen-Orient, en Afrique subsaharienne et, de plus en plus, en Europe
- génotype 5 – présent en Afrique australe, en Espagne, en France, en Belgique et en Syrie
- génotype 6 – présent en Asie du Sud-Est

Les médicaments homologués à l'heure actuelle pour le traitement du VHC — bocéprévir et télaprévir — sont conçus principalement pour traiter l'infection par le génotype 1 du VHC. Il est cependant probable que le télaprévir possède une certaine activité contre le génotype 2. Le traitement standard pour de nombreuses autres souches du VHC consiste en une combinaison de peginterféron et de ribavirine.

Comme le TMC435 (siméprévir) s'est montré actif contre une large gamme de souches du VHC lors des expériences de laboratoire, des chercheurs ont récemment évalué son activité auprès de participants infectés par les génotypes 2, 3, 4, 5 et 6.

Les chercheurs ont administré le siméprévir en monothérapie à raison de 200 mg une fois par jour pendant la première semaine de l'étude afin de déterminer s'il était actif contre les différents génotypes du VHC. Après cette période, les participants ont reçu du peginterféron et de la ribavirine pour une période allant jusqu'à 37 jours. Trente-sept participants ont été recrutés dans des cliniques de la Belgique, de l'Allemagne et de la Thaïlande. Onze pour cent des participants souffraient de cirrhose (lésions hépatiques graves).

Résultats

Chez la plupart des participants, la charge virale en VHC a baissé considérablement sous l'effet du siméprévir. Cette baisse de la charge virale en VHC a été la plus importante parmi les participants porteurs des génotypes 4 et 6 (baisse de 3 à 4 logs), suivis du génotype 2 (baisse de 2 à 3 logs) et du génotype 5 (baisse de 2 logs).

Le génotype 3 n'a pas répondu de manière significative au traitement par siméprévir.

Dans de nombreux cas, la charge virale en VHC est devenue indétectable lorsque les participants recevaient la double combinaison de peginterféron et ribavirine. Lorsque l'on a substitué cette double association, elle n'a pas continué de supprimer les taux du génotype 4 du VHC.

Même si la majorité des participants ont signalé des effets secondaires — symptômes rappelant ceux de la grippe — les chercheurs ont affirmé que le siméprévir était bien toléré et que la plupart des effets secondaires étaient d'intensité légère à modérée.

La présente étude révèle que le siméprévir possède une activité antivirale considérable contre certaines souches ou génotypes du VHC. Elle pourra donc servir de base à une étude future conçue pour étudier les résultats à long terme du traitement des autres génotypes, particulièrement les génotypes 4, 5 et 6 et certains sous-types du génotype 2.

Il sera également nécessaire d'évaluer l'activité d'autres nouveaux médicaments anti-VHC contre de nombreux sous-types du VHC.

RÉFÉRENCE :

Moreno C, Berg T, Tanwandee T, et al. Antiviral activity of TMC435 monotherapy in patients infected with HCV genotypes 2-6: TMC435-C202, a phase IIa, open-label study. *Journal of Hepatology*. 2012 Jun;56(6):1247-53.

L. Daclatasvir et asunaprévir — un régime puissant sans interféron

Les personnes vivant avec le VHC dont le virus n'a pas répondu suffisamment au traitement sont souvent qualifiées de « non-répondeurs » par les chercheurs. Certaines de ces personnes répondent beaucoup mieux lorsqu'elles sont traitées de nouveau avec une triple association qui inclut le bocéprévir ou le téléprévir.

Le peginterféron est un médicament désagréable à cause de ses effets secondaires qui comprennent l'irritabilité, l'anxiété, la difficulté à s'endormir et à rester endormi, la fatigue et la dépression. Pour sa part, la ribavirine peut causer l'anémie et intensifier les effets secondaires de l'interféron. Il est donc nécessaire de trouver d'autres options de traitement.

Le daclatasvir (BMS-790052) inhibe la protéine NS5A du VHC et semble être efficace contre plusieurs génotypes du virus lors d'expériences de laboratoire.

L'asunaprévir (BMS-650032) inhibe la protéine NS3 du VHC et est actif contre les génotypes 1 et 4.

Des chercheurs au Japon ont mené une étude de phase II auprès des deux populations suivantes :

- 21 non-répondeurs – personnes dont la charge virale en VHC a chuté de moins de 2 logs après 12 semaines ou plus d'un traitement par peginterféron et ribavirine
- 22 personnes qui ne pouvaient tolérer l'interféron et/ou la ribavirine ou pour lesquelles ce traitement n'était pas recommandé

Tous les participants ont reçu le traitement expérimental suivant :

- daclatasvir 60 mg une fois par jour + asunaprévir 200 mg deux fois par jour, les deux pendant 24 semaines consécutives

Après cette période, les participants ont été suivis pendant 24 semaines.

Le profil moyen des participants était le suivant :

- 35 % d'hommes, 65 % de femmes
- âge – 65 ans
- charge virale en VHC – 5 millions d'UI/ml

Résultats

Après quatre semaines de traitement, 70 % des participants avaient une charge virale de moins de 15 UI/ml.

À la fin de 12 semaines de traitement, 88 % des participants avaient un taux indétectable de VHC dans leur sang.

Dans l'ensemble, 77 % étaient guéris de l'infection au VHC 24 semaines après la fin du traitement. Les taux de guérison étaient les suivants :

- 91 % des non-répondeurs
- 64 % des personnes intolérantes au traitement standard

L'analyse des échantillons de sang a révélé que, dans presque tous les cas d'échec virologique, les concentrations de médicaments étaient inférieures au niveau optimal. De plus, la majorité des échecs virologiques étaient associés à une mutation appelée Y93H qui se trouvait dans la protéine NS5A du VHC.

Effets secondaires

Des effets indésirables graves, principalement une fièvre élevée, se sont produits chez cinq patients.

Trois participants ont quitté prématurément l'étude à cause de taux élevés de bilirubine et d'enzymes du foie.

Les médicaments étudiés n'ont pas causé d'anomalies de la fréquence cardiaque des participants.

Personne n'est mort durant l'étude.

Les effets secondaires suivants se sont produits chez 27 % des participants ou davantage :

- maux de tête
- écoulements nasaux et/ou maux de gorge
- augmentation du taux de l'enzyme hépatique ALT

Certains participants ont eu des diarrhées légères, alors que cinq autres se sont plaints de constipation.

En résumé, on peut conclure que la combinaison d'asunaprevir et de daclatasvir est très puissante et sans doute mieux tolérée que les régimes comportant de l'interféron. D'autres essais cliniques sont prévus ou en cours pour étudier en profondeur ces deux nouveaux agents anti-VHC prometteurs.

RÉFÉRENCE :

Suzuki F, Ikeda K, Toyota J, et al. Dual oral therapy with the NS5A inhibitor Daclatasvir (BMS-790052) and NS3 protease inhibitor asunaprevir (BMS-650032) in HCV genotype 1b-infected null responders or ineligible/intolerant to peginterferon/ribavirin. In: Program and abstracts of the 47th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver, 18-22 April 2012, Barcelona, Spain.

M. Daclatasvir et GS-7977

Le daclatasvir est le premier inhibiteur oral de la NS5A du VHC à voir le jour. Le GS-7977 est un analogue nucléosidique possédant de l'activité contre la NS5B. Ces deux médicaments agissent de façon puissante contre le VHC lorsqu'ils sont utilisés individuellement. Lors de l'étude AI444-040, des chercheurs aux États-Unis ont étudié différentes combinaisons de ces deux médicaments dans le cadre d'un essai clinique randomisé. Les personnes recrutées pour l'étude avaient les génotypes suivants du VHC :

- génotypes 1a, 1b, 2 et 3

Les chercheurs ont affecté les participants aux six groupes suivants :

Groupe A

- 15 participants ayant les génotypes 1a et 1b : tous ont reçu le GS-7977 en monothérapie pendant sept jours, après quoi le daclatasvir y a été ajouté; la bithérapie a continué pendant 23 semaines

Groupe B

- 16 participants ayant les génotypes 2 et 3 : tous ont reçu le GS-7977 en monothérapie pendant sept jours, après quoi le daclatasvir 60 mg une fois par jour y a été ajouté; la bithérapie a continué pendant 23 semaines

Groupe C

- 14 participants ayant les génotypes 1a et 1b : tous ont reçu immédiatement la bithérapie, soit la double combinaison de daclatasvir et GS-7977, pendant 24 semaines

Groupe D

- 14 participants ayant les génotypes 2 et 3 : tous ont reçu immédiatement la bithérapie, soit la double combinaison de daclatasvir et GS-7977, pendant 24 semaines

Groupe E

- 15 participants ayant les génotypes 1a et 1b : tous ont reçu une trithérapie associant le daclatasvir, le GS-7977 et la ribavirine (à raison de 1 000 à 1 200 mg par jour), pendant 24 semaines

Groupe F

- 14 participants ayant les génotypes 2 et 3 : tous ont reçu une trithérapie associant le daclatasvir, le GS-7977 et la ribavirine 800 mg par jour, pendant 24 semaines

Le suivi a continué pendant 24 semaines après la fin du traitement expérimental.

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

- âge – 53 ans
- 50 % d'hommes, 50 % de femmes
- charge virale en VHC – 4 millions d'UI/ml

Résultats

Les taux de VHC ont chuté plus rapidement chez les participants qui avaient reçu immédiatement un traitement combiné, comparativement aux personnes pour lesquelles celui-ci avait été reporté. La suppression virale était comparable dans les groupes C, D, E et F.

L'ajout de la ribavirine n'a pas accéléré le déclin de la charge virale en VHC.

Après quatre semaines de traitement expérimental, 100 % des participants ayant le génotype avaient un taux indétectable de VHC. Parmi les participants ayant les génotypes 2 et 3, le chiffre correspondant était de 91 %.

Deux participants ont cessé de se rendre à la clinique de l'étude pour des raisons inconnues. Leurs taux de VHC avaient été indétectables lors de la 12^e (un participant) et de la 24^e (l'autre participant) semaine de l'étude.

Chez un participant, le taux de VHC a augmenté après avoir été supprimé dans un premier temps.

Le taux de VHC d'un autre participant (du groupe B) a augmenté aussi, mais les médecins ont réussi

à supprimer de nouveau sa charge virale en ajoutant de l'interféron et de la ribavirine à son traitement.

Innocuité

Aucun décès ne s'est produit.

Deux participants ont quitté l'étude à cause d'effets indésirables, soit un cas d'AVC (groupe C) et un cas de fibromyalgie (groupe F). Selon les chercheurs, ces épisodes n'étaient pas liés à l'étude.

Des effets indésirables graves se sont produits chez 10 patients, mais on a déterminé que seulement trois d'entre eux étaient liés aux médicaments à l'étude, et tous les effets en question sont survenus après que les patients avaient pris par inadvertance des doses supplémentaires du GS-7977.

Les effets indésirables suivants n'étaient **pas** liés aux traitements expérimentaux :

- anxiété – 2 participants
- fracture – 1 participant
- douleur pulmonaire – 1 participant
- inflammation intestinale – 1 participant
- insuffisance rénale – 1 participant

Aucun cas d'élévation grave des taux d'enzymes hépatiques ne s'est produit.

L'anémie a été l'anomalie de laboratoire la plus fréquente, et elle s'est produite chez des participants recevant la ribavirine.

En résumé, notons que ce régime intégralement oral associant les deux nouveaux médicaments et excluant la ribavirine a guéri 100 % des participants ayant le génotype 1 et au moins 90 % des participants ayant les génotypes 2 et 3.

Ces résultats très prometteurs doivent être confirmés par une étude de plus grande envergure.

RÉFÉRENCE :

Sulkowski M, Gardiner D, Lawitz E, et al. Potent viral suppression with the all oral combination of daclatasvir (NS5A inhibitor) and GS-7977 (nucleotide NS5B inhibitor), +/- ribavirin, in treatment-naïve patients with chronic HCV genotype 1,2 or 3. In: Program and abstracts of the *47th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver*, 18-22 April 2012, Barcelona, Spain.

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 (Le Réseau canadien d'info-traitements sida) fournit, de bonne foi, 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 ne doivent toutefois pas être considérés comme des conseils médicaux. Nous ne recommandons ni appuyons aucun traitement en particulier et nous encourageons nos clients à consulter autant de ressources que possible. Nous encourageons vivement nos clients 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.

Nous ne pouvons garantir l'exactitude ou l'intégralité des renseignements publiés ou diffusés par CATIE, ni de ceux auxquels CATIE permet l'accès. Toute personne mettant en application ces renseignements le fait à ses propres risques. Ni CATIE, ni l'Agence de santé publique du Canada, ni le Ministère de la Santé et des Soins de longue durée de l'Ontario, 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, sont celles des auteurs et ne reflètent pas les politiques ou les opinions de CATIE ou les points de vue de l'Agence de Santé publique du Canada ou du Ministère de la Santé et des Soins de longue durée ontarien.

De l'information sur l'usage plus sécuritaire de substances psychotropes est offerte comme service de santé publique pour aider les personnes à prendre de meilleures décisions de santé et ainsi réduire la propagation de l'hépatite C et du VIH. L'intention de cette information n'est pas d'encourager ni de promouvoir l'utilisation ou la possession de substances illicites.

La reproduction de ce document

Ce document est protégé par le droit d'auteur. Il peut être réimprimé et distribué 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, appelez CATIE au 1.800.263.1638.*

Crédits

<i>Auteur</i>	Sean Hosein
<i>Révision</i>	RonniLyn Pustil
<i>Traduction</i>	Alain Boutilier

© CATIE, vol. 24, n°5
juillet 2012

ISSN 1181-7194 (imprimé)
ISSN 1927-8926 (en ligne)
Numéro de catalogue du Centre de distribution de CATIE
ATI-60199F
(also available in English, ATI-60199E)

Que fait CATIE ?

CATIE, la source canadienne de renseignements sur le VIH et l'hépatite C, s'est engagé à améliorer la santé et la qualité de vie des Canadiens qui vivent avec le VIH/sida. CATIE sert les personnes vivant avec le VIH/sida, de même que les organisations et les gens qui leur viennent en aide, en leur donnant accès à de l'information sur le traitement exacte, impartiale et récente. CATIE fournit de l'information par le biais d'un site Web complet, d'un service téléphonique bilingue sans frais, de publications électroniques et imprimées, d'une bibliothèque nationale de référence et d'ateliers tenus dans le cadre de conférences partout au Canada.

Les publications de CATIE

TraitementSida—une publication scientifique vedette de CATIE traitant des récentes percées de la recherche et des traitements VIH/sida (8 numéros par an). Abonnez-vous à *TraitementSida* et recevez automatiquement un courriel vous avisant dès qu'un nouveau numéro est disponible en ligne. Pour vous abonner cliquez sur www.catie.ca/ mailing.nsf/Subscribef ou contactez CATIE à 1-800-263-1638 pour recevoir votre abonnement par la poste.

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.

Également dans la série de guides pratiques :

- Un guide pratique de la nutrition
- Un guide pratique des thérapies complémentaires
- Un guide pratique des plantes médicinales

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

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