

# Sofosbuvir/Daclatasvir chez 26 patients coinfectés VIH/VHC avec une fibrose hépatique extensive

Alissa Naqvi<sup>1</sup>, Rodolphe Garraffo<sup>2</sup>, Francine de Salvador Guillouet<sup>1</sup>, Isabelle Perbost<sup>1</sup>, Brigitte Dunais<sup>1</sup>, Aline Joulié<sup>3</sup>, Pascal Pugliese<sup>1,5</sup>, Jacques Durant<sup>1</sup>, Pierre-Marie Roger<sup>1,4</sup>, Eric Rosenthal<sup>3,4,5</sup>.

<sup>1</sup>Service d'Infectiologie, <sup>2</sup>Laboratoire de Pharmacologie, <sup>3</sup>Service de Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, <sup>4</sup>Université Nice Sophia Antipolis, <sup>5</sup>COREVIH PACA-Est

## Introduction

L'association orale du sofosbuvir (SOF), inhibiteur pan-génotypique de la NS5B et du daclatasvir (DCV), inhibiteur de la NS5A, est recommandée pour le traitement de l'hépatite C (VHC) [1, 2].

Cette association a été peu évaluée chez les patients coinfectés VIH/VHC [3]. Les interactions entre ces molécules et les antirétroviraux (ARV) sont mal connues. Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer la tolérance et l'efficacité de l'association SOF plus DCV et de mesurer les concentrations plasmatiques résiduelles des antirétroviraux chez les patients coinfectés VIH/VHC.

## Méthodes

Les patients suivis dans les services de médecine interne et d'infectiologie du CHU de Nice, ayant initié un traitement par SOF plus DCV entre le 16/04/2014 et le 19/12/2014, et répondant aux critères ci-dessous ont été inclus :

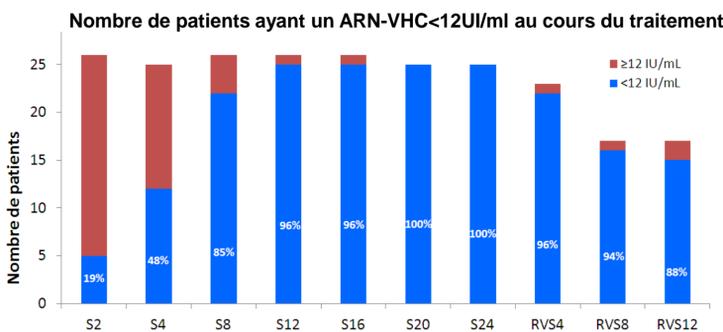
- infection VIH sous traitement ARV stable depuis plus d'un mois
- fibrose hépatique F3 et F4 (9,5 < F3 < 14,5 kPa; F4 ≥ 14,5 kPa) au Fibroscan® (FS). Les critères de validité de cet examen étaient les suivants: (1) mesures d'élasticité hépatique ≥10; (2) ratio IQR/médiane <0,30; (3) taux de réussite des mesures ≥60%. Les patients cirrhotiques avec un score de Child-Pugh C n'ont pas été inclus.

Les patients recevaient SOF 400 mg/j et DCV pendant 24 semaines. La posologie de DCV était de 30, 60 ou 90 mg/j selon le traitement ARV concomitant. L'ARN-VHC était mesuré à J0 puis 2, 4, 8, 12, 16, 20 et 24 semaines (S) après le début du traitement. La réponse virologique soutenue (RVS) était évaluée à S4, S8 et S12 après l'arrêt du traitement. Les événements indésirables de grade 3 et 4 ont été répertoriés et définis selon l'échelle de cotation ANRS [4].

Les concentrations plasmatiques résiduelles de DCV, du principal métabolite circulant du SOF (GS-331007) et des ARV ont été mesurées sur les prélèvements sanguins effectués à S2 après le début du traitement anti-VHC par chromatographie liquide couplée à un détecteur de masse en tandem (LC-MS/MS). En raison de la demi-vie très courte du SOF (médiane 0,4 heure), cette prodrogue n'est jamais détectée dans le sang en concentration résiduelle. Nous avons donc étudié la pharmacocinétique du GS-331007 (demi-vie: 27 heures). Bien que dépourvu d'activité anti-VHC *in vitro*, ce métabolite hépatique résulte de la déphosphorylation de la forme intracellulaire pharmacologiquement active, le nucléoside triphosphate GS-461203, résultat de la métabolisation hépatique et intracellulaire du SOF. Il peut donc être considéré comme un marqueur acceptable de l'exposition au SOF triphosphorylé. La réponse virologique à S4, en fonction des concentrations résiduelles de DCV et de SOF mesurées à S2, a aussi été analysée.

## Résultats (3). Réponses virologiques et dosages pharmacologiques

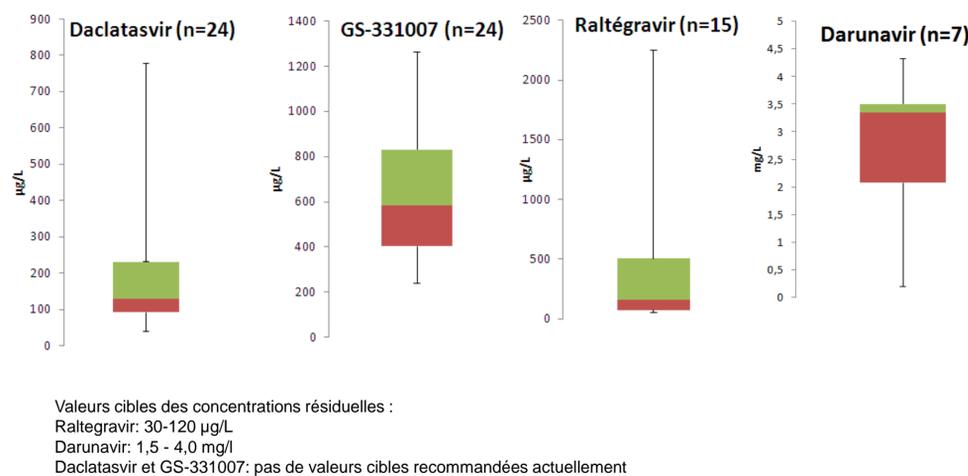
Fig 1 : Evolution de l'ARN VHC entre J0 et RVS12



Au 15 mai 2015, 1 patient est en cours de traitement, 3 et 9 patients n'ont pas encore atteint la RVS4 et la RVS12, respectivement.

- 22/23 patients sont en RVS 4 ( 96%)
- 15/17 patients sont en RVS12 (88%)
  - rechute : 2 patients
  - aucun arrêt prématuré pour événement indésirable

Fig 2 : Concentrations plasmatiques résiduelles à S2



## Résultats (1). Caractéristiques des patients à l'initiation du traitement anti -VHC

Caractéristiques	Total (N=26)
Sexe masculin, n (%)	20 (77)
Age (années, médiane, IQR)	52 (48-62)
CV VIH indétectable à J0, n (%)	25 (96)
CD4 (cellules/µL), médiane (IQR)	547 (290-1280)
Fonction rénale (MDRD, ml.mn-1.1.73.M2), n (%)	
• Normale (≥90)	14 (54)
• IR légère (60-89)	11 (42)
• IR modérée (30-59)	1 (4)
Score de fibrose hépatique, n (%)	
• F3	5 (19)
• F4	21 (81)
Log <sub>10</sub> ARN VHC (UI/ml), médiane (IQR)	6.06 (5.61-7.55)
Génotype VHC, n (%)	
• 1a	15 (57)
• 1b	6 (23)
• 3a	3 (12)
• 4	2 (8)
Antécédents de traitements anti-VHC, n (%)	
• Naïfs	4 (15)
• Interferon + ribavirine	17 (65)
• Interferon + ribavirine + telaprevir	3 (12)
• Interferon en monothérapie	2 (8)
Réponse au traitement anti-VHC antérieur, n=22 (%)	
• Non-réponse	12 (55)
• Rechute	3 (14)
• Arrêt prématuré pour effet indésirable	6 (27)
• Echec non caractérisé	1 (4)

## Résultats (2). Traitements antirétroviraux utilisés (n=26)

### Répartition des traitements antirétroviraux

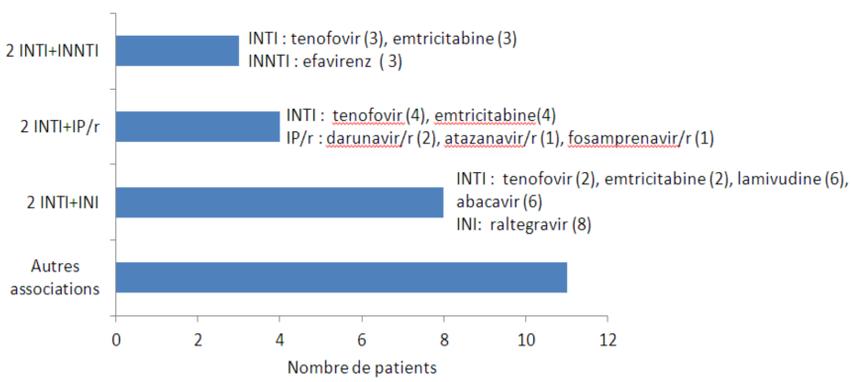
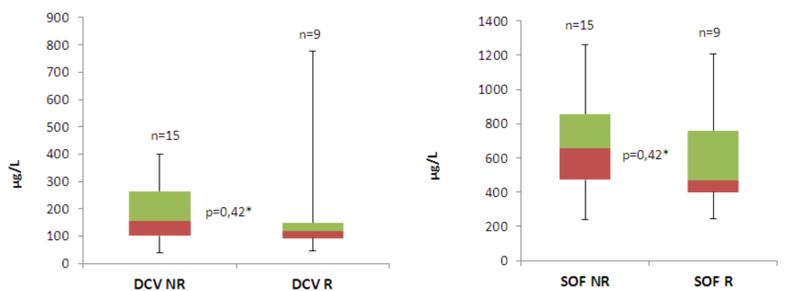


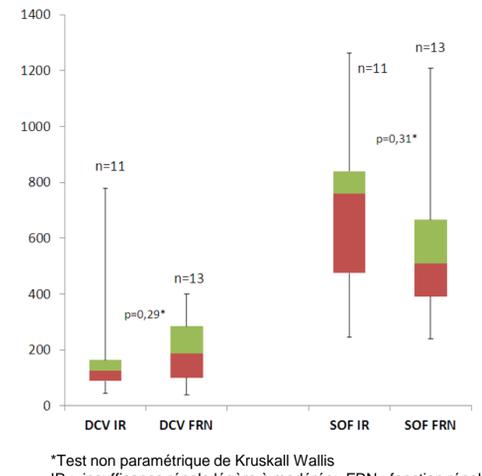
Fig 3 : Concentrations plasmatiques résiduelles de DCV et SOF à S2 selon la réponse virologique à S4 (ARN VHC <12 UI/ml vs ≥ 12 UI/ml)



DCV NR : concentrations de Daclatasvir chez les non-répondeurs  
 DCV R : concentrations de Daclatasvir chez les répondeurs  
 \* Test non paramétrique de Kruskal-Wallis

SOF NR : concentrations de GS331007 chez les non-répondeurs  
 SOF R : concentrations de GS331007 chez les répondeurs  
 \* Test non paramétrique de Kruskal-Wallis

Fig 4 : Concentrations plasmatiques résiduelles de DCV et SOF selon la fonction rénale



\*Test non paramétrique de Kruskal Wallis  
 IR : insuffisance rénale légère à modérée; FRN : fonction rénale normale

## Résultats (4). Tolérance

- Pas d'arrêt prématuré de traitement pour événement indésirable (EI).
- 4 patients ont eu des EI grade 3 ou 4 : 1 anémie sévère nécessitant une transfusion, 1 arthrite microcristalline (chondrocalcinose articulaire), 1 carcinome hépatocellulaire et 1 rechute de carcinome hépatocellulaire 1 mois après la fin du traitement et nécessitant une hospitalisation.

## Discussion

- Nos résultats montrent un impact limité de l'insuffisance rénale sur les concentrations résiduelles de DCV. Ces données confirment qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients avec une insuffisance rénale légère ou modérée [5].
- Les concentrations résiduelles de DCV sont peu influencées par les traitements anti-VIH associés, sous réserve d'un ajustement préalable de la posologie de DCV.
- Sous réserve d'un nombre de patients limité, contrairement aux données publiées [6] nos résultats ne sont pas en faveur d'un impact de la fonction rénale sur les concentrations de GS-331007.

## Conclusion

- Notre étude, chez des patients avec une fibrose extensive, montre une RVS12 proche de 90%, sans différence avec les résultats observés chez les patients mono-infectés par le VHC [7]. Ces résultats confirment les données très récentes chez les patients coinfectés [3, 8].
- Aucun échappement VIH n'a été observé (résultat non montré). L'association SOF/DCV est bien tolérée et peut être co-administrée avec des associations d'ARV multiples.
- Elle ne diminue pas les concentrations résiduelles de darunavir et de raltegravir au-dessous de leur valeur cible. La variabilité modérée et non significative des concentrations résiduelles de DCV et de GS-331007 n'impacte pas l'efficacité antivirale du traitement anti-VHC.