

ACTIVITE ANTIVIRALE DU TELAPREVIR (VX-950) ASSOCIE À L'INTERFERON PEGYLE ALFA-2A CHEZ LES MALADES ATTEINTS D'HEPATITE C

ANTIVIRAL ACTIVITY OF TELAPREVIR (VX-950) AND PEGINTERFERON ALFA-2A IN PATIENTS WITH HEPATITIS C*

A. TOUMI

Service des Maladies Infectieuses – EPS Fatouma Bourquiba – Monastir

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est souvent asymptomatique et caractérisée par une évolution fréquente vers la chronicité et la cirrhose. Environ 50% des malades infectés par le génotype 1 du VHC n'obtiennent pas de réponse virologique prolongée par le traitement standard basé sur l'interféron pégylé et la ribavirine. D'autre part, le traitement classique engendre plusieurs effets indésirables dominés par le syndrome pseudo-grippal, la dépression, la neutropénie et l'anémie. Télaprevir (VX-950) appartient à une nouvelle classe d'antiviraux à cible spécifique. Il s'agit d'un inhibiteur réversible, sélectif et biodisponible de la protéase NS3/4A du VHC, une enzyme indispensable pour la réplication virale. Dans l'étude de Reesink HW et al. (rapid decline of viral RNA in hepatitis C patients treated with VX-950 : a phase Ib, placebo-controlled, randomized study. *Gastroenterology* 2006 ; 131 : 997-1002), un traitement par télaprevir pendant 14 jours chez des malades ayant une hépatite chronique due au génotype 1 du VHC, s'est révélé bien toléré avec une activité antivirale substantielle. Ainsi, le taux d'ARN viral a chuté d'au moins 2 log₁₀ chez les 28 patients traités par télaprevir. Les concentrations plasmatiques les plus élevées ont été notées chez les malades traités par 750 mg/jour de télaprevir. Dans ce groupe, le taux moyen de réduction de la charge virale était de 4,4 log₁₀, et 2 malades avaient une charge virale indétectable. L'analyse de la séquence de la protéase NS3 montre que l'échappement virologique était lié à un variant virale ayant une sensibilité diminuée au télaprevir. Contrairement à l'activité spécifique ciblée du télaprevir, l'activité de l'interféron sur le VHC découle d'une stimulation de centaines de gènes entraînant une activité antivirale et un effet immuno-modulateur non spécifique (Zeuzem S et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2003; 343: 1666-1672). En monothérapie, l'interféron pégylé alfa a une activité limitée sur le VHC. Certains travaux ont démontré une activité synergique entre le télaprevir et l'interféron en terme de réduction de la charge

virale et d'activité sur les virus variants à sensibilité diminuée au télaprevir. En se basant sur ces résultats, Forestier N et al. (Antiviral activity of Télaprevir VX-950 and peginterferon alfa-2a in patients with hepatitis C. *Hepatology* 2007 ; 46 : 640-8) ont tenté de vérifier l'hypothèse que la combinaison télaprevir-interféron alfa était supérieure au télaprevir et à l'interféron utilisés en monothérapie en terme de réduction de la charge virale et du taux d'échappement virologique. A cet effet, une étude randomisée et contrôlée a été conduite, englobant 20 malades atteints d'hépatite virale C dû au génotype 1. Les malades ont été répartis en 3 bras : placebo toutes les 8 heures par voie orale pendant 14 jours et peginterféron alfa-2a par voie sous cutanée une fois par semaine pendant 2 semaines (4 malades) ; télaprevir toutes les 8 heures par voie orale pendant 14 jours et peginterféron alfa-2a une fois par semaine pendant 2 semaines (8 malades) ; ou télaprevir toutes les 8 heures par voie orale pendant 14 jours (8 malades). Placebo et télaprevir sont administrés 30 minutes après les repas de J2 à J15. La première prise de télaprevir était une dose de charge de 1250 mg suivi de prises régulières de 750 mg. Le peginterféron alfa-2a était prescrit à la dose de 180 µg à J1 et J8. A la fin des 2 semaines du protocole, le choix était laissé aux malades d'accepter l'initiation d'un traitement standard de l'hépatite C chronique (peginterféron 180 µg/semaine et ribavirine 1000 ou 1200 mg/jour en fonction du poids). Des visites de contrôle systématique étaient préconisées à une et douze semaines de la fin du protocole. Les données pharmacocinétiques étaient basées sur des prélèvements sanguins réguliers afin de calculer les concentrations maximales et la cinétique des antiviraux administrés. La charge virale plasmatique de l'ARN du VHC était mesurée à J1, J4, J8, J11, J13 et J15 puis 3 jours, une semaine et douze semaines après la fin du protocole. La charge virale était indétectable au dessous d'un seuil de 10 UI/ml. Une analyse de la séquence NS3 de la protéase du VHC était réalisée afin de déterminer les éventuelles mutations responsables d'un

échappement virologique ou d'un effet rebond de la charge virale durant et après la période du protocole. Les effets indésirables des molécules utilisées étaient recherchés à partir des renseignements cliniques et biologiques recueillis lors des visites de contrôle effectuées durant l'étude. Le principal objectif de l'étude était d'évaluer l'effet de l'association télaprevir-peginterféron sur la cinétique de la charge virale. Les objectifs secondaires consistaient à apprécier la tolérance de cette association et son impact sur la sélection de mutants résistants. Tous les malades inclus (n=20) ont achevé le protocole et 11 parmi eux ont accepté de poursuivre avec un schéma thérapeutique classique. La charge virale avant le début du traitement était comparable dans les 3 bras. Les concentrations sériques de télaprevir au premier jour de traitement n'étaient pas significativement différentes entre le bras télaprevir et celui télaprevir-peginterféron (3695 ng/ml versus 3391 ng/ml ; $p=0,81$). Au 14^{ème} jour de traitement, la différence reste non significative avec une tendance favorable au bras télaprevir-peginterféron ($p=0,07$). Les concentrations sériques de peginterféron alfa-2a étaient en deçà de ce qui a été constaté dans les études de pharmacocinétique du peginterféron. A cause du faible nombre de malades, aucune conclusion n'a pu être tirée à propos de l'effet du télaprevir sur le peginterféron alfa-2a. La baisse moyenne de la charge virale VHC était de 1,09 \log_{10} dans le bras placebo, de 3,99 \log_{10} dans le bras peginterféron alfa-2a et placebo, et de 5,49 \log_{10} dans le bras télaprevir-peginterféron alfa-2a. Dans ce dernier groupe, 4 malades avaient une charge virale indétectable à J15, alors qu'un seul l'était dans le groupe télaprevir seul. La courbe de l'évolution de la charge virale décrit un aspect biphasique : une première phase caractérisée par une baisse rapide de la charge virale est constatée chez tous les patients ; la deuxième phase de déclin de la charge virale est plus prolongée dans le groupe de malades traités par l'association télaprevir-peginterféron alfa-2a. Parmi eux, un seul avait une baisse lente de la charge virale, alors que chez ceux traités par télaprevir seul, 2 avaient une stagnation en plateau de la charge virale et 2 avaient présenté un effet rebond. Parmi les 19 malades qui avaient poursuivi la cure de leur hépatite C par schéma classique, 5 malades appartenant au bras télaprevir seul avaient une charge virale indétectable, tandis qu'ils étaient 8 appartenant au bras télaprevir-peginterféron alfa-2a. Le séquençage du gène de la protéase NS3 du VHC avait permis d'identifier deux niveaux de résistance : un bas niveau représenté par les mutations V36A/M et R155K/T, et un haut niveau représenté par A156V/T, V36A/M+R155K/T ou

V36A/M+A156V/T. Chez les 4 malades traités par télaprevir seul, et ayant présenté une phase de plateau ou un rebond, au moins une mutation avait été retrouvée conférant une sensibilité diminuée à cette molécule. Chez les 4 autres malades du bras télaprevir, une mutation A156V/T avait été retrouvée à 3 reprises sans aucune répercussion sur la cinétique de la charge virale. Dans le bras télaprevir-peginterféron alfa-2a, une mutation mineure avait été notée dans 2 cas sans conséquence sur l'évolution de la charge virale sous traitement classique. Des effets indésirables avaient été rapportés chez 4 (100%) malades du bras peginterféron alfa-2a et placebo, 6 (75%) malades du bras télaprevir seul, et 8 (100%) malades du bras télaprevir-peginterféron alfa-2a. Les plus fréquents étaient les céphalées, les myalgies, le rash cutané, la diarrhée et les nausées. Ces effets indésirables n'avaient été jugés sévères que chez 2 malades et n'avaient engendré aucune interruption thérapeutique. En conclusion, les investigateurs de cette étude rappellent qu'il s'agit du deuxième essai clinique étudiant l'efficacité du télaprevir sur les malades infectés par le génotype 1 du VHC, et du premier essai associant le télaprevir à l'interféron pégylé. Ce travail rejoint les données de la littérature concernant l'effet du télaprevir en monothérapie sur le génotype 1 du VHC. Il a permis, en outre, de confirmer l'hypothèse d'une meilleure activité antivirale de l'association télaprevir-interféron pégylé, avec une action plus puissante en terme de baisse de la charge virale VHC. L'action du peginterféron s'observe essentiellement au cours de la deuxième phase de déclin de la charge virale permettant un renforcement de l'action du télaprevir. Concernant l'analyse du domaine NS3 de la protéase du VHC, il apparaît que les mutants de sensibilité diminuée sont facilement sélectionnés en monothérapie. Toutefois, ces souches virales demeurent sensibles à l'action de l'interféron, comme en atteste la baisse continue de la charge virale sous traitement classique des malades ayant sélectionnés des mutations. Dans ce travail, un seul malade ayant reçu une association télaprevir-peginterféron, avait gardé une charge virale élevée sans qu'aucune explication ne puisse être trouvée. Enfin, les effets indésirables ne sont ni plus fréquents ni plus graves chez les malades traités par télaprevir par rapport à ceux ayant reçu de l'interféron. La principale limite de ce travail consiste dans le faible échantillon de malades étudiés. Les résultats de cette étude offrent une nouvelle perspective pour le traitement des malades infectés par le génotype 1 du VHC mais doivent être confirmés sur des groupes de malades plus importants.

*Gastroenterology 2006 ; 131 : 997-1002