

DOI : 10.4267/2042/48709

BRÈVES**Gestion des effets secondaires de la trithérapie en pratique libérale***Bertrand Hanslik, Montpellier*

bertrand.hanslik@wanadoo.fr

L'arrivée des antiprotéases est une avancée thérapeutique importante dans l'hépatite C, permettant d'obtenir une réponse virale soutenue (RVS), définie par un ARN restant négatif 6 mois après la fin du traitement chez environ 66-77 % des patients porteur d'un génotype 1 non traités antérieurement [1,2].

Le degré de fibrose est la plupart du temps, le premier élément décisionnel dans l'indication thérapeutique. Il y a une indication thérapeutique chez tout patient présentant une fibrose significative (F2, F3, F4). Chez les malades ne présentant qu'une fibrose faible (F0 ou F1), l'indication thérapeutique peut être retenue sur la présence d'autres critères comme la forte motivation du patient, des critères d'évolutivité (dont comorbidités), ou une symptomatologie clinique invalidante. La discussion thérapeutique doit actuellement tenir compte de la future disponibilité de molécules, pan génomiques ou pas, ayant une efficacité accrue, une prise simplifiée et des effets indésirables moins fréquents.

On peut encore parfois discuter la place d'une bithérapie exclusive qui donne des résultats équivalents à ceux de la trithérapie lorsque sont réunis deux éléments, l'un pré thérapeutique (génotype C/C favorable de l'IL28B), l'autre per thérapeutique (obtention d'une réponse virale rapide : RVR, définie par la négativation de l'ARN à 4 semaines, maintenue à la douzième semaine), ceci en l'absence d'une fibrose sévère (F3 et F4), et uniquement chez des patients naïfs. Dans toutes les autres situations, et en particulier chez les patients en échec d'un premier traitement, la trithérapie est indiquée, poursuivie pendant 48 semaines et parfois pour une durée plus courte chez les patients ayant une réponse virale précoce et en l'absence de fibrose sévère (traitement guidé par la réponse) [3].

Il y avait bien évidemment des effets secondaires avant l'arrivée des anti-protéases, pour lesquels il était nécessaire de prévenir le patient quant à l'impact sur sa qualité de vie. Tous ces effets secondaires sont en général réversibles, parfois pendant ou en tous cas après l'arrêt des traitements. Les plus fréquents sont l'asthénie et le syndrome pseudo grippal, des troubles digestifs, des anomalies broncho-pulmonaires. Une toxicité dermatologique existait déjà avec l'Interféron, de même qu'une alopecie, mais posait rarement des problèmes importants. L'anémie liée à la Ribavirine et la leucoplaquettopénie liée à l'Interféron sont également courantes. Il est nécessaire de porter une attention particulière à l'état psychique du patient notamment en cas d'antécédents psychiatriques graves ou d'hospitalisation spécialisée. Des dysthyroïdies sont également régulièrement constatées, et l'ensemble de ces évènements indésirables pouvait motiver des consultations avec des confrères de spécialités transversales.

La disponibilité récente du Telaprevir et du Boceprevir a augmenté la fréquence de certains effets secondaires. Le Telaprevir est associé à une augmentation significative des risques de toxidermie, avec un rash survenant dans 30 à 40 % des cas, pouvant être sévère chez 4 à 7 % des malades. Les deux molécules entraînent une majoration du risque d'anémie pouvant atteindre 50 % voire plus selon des études. Le prurit et les douleurs anales sont fréquents avec le Telaprevir de même que la dysgueusie avec le Boceprevir, qui peut aussi entraîner des réactions dermatologiques, bien que moins fréquemment [4,5].

Nous limiterons le propos aux rashes cutanés du télaprévir et à la gestion de l'anémie. Pour le télaprévir, une attention particulière a été apportée à la diffusion d'une information complète permettant de limiter la fréquence et la sévérité des réactions cutanées.

On peut s'attendre, par rapport à la gestion habituelle des bithérapies, à une fréquence accrue d'éruptions cutanées, survenant de façon plutôt précoce, avec un pic de fréquence après 5 semaines de traitement environ. Les lésions sont légères à modérées dans plus de 90 % des cas et ne nécessitent donc pas de prise en charge spécialisée obligatoire ni de modification du traitement antiviral dans un premier temps. Une progression de la gravité des lésions est rare pour une éruption donnée (< 8 %). En dehors d'un prurit diffus ou localisé, les problèmes les plus fréquemment constatés sont une éruption eczématiforme.

Ce sont l'étendue des lésions et/ou l'apparition de signes de gravité (Tableau 1) qui déterminent l'attitude pratique. Dans les grades I (< 30 % de la surface corporelle) et les grades II (jusqu'à 50 % de la surface) qui correspondent à 90 % des situations, l'association d'émollients et de dermocorticoïdes constitue un traitement que peut prescrire l'hépatologue en 1^{ère} intention, en demandant un avis dermatologique dans les 7 jours pour discuter l'arrêt du Telaprevir en l'absence d'amélioration dans ce délai. En cas de grade III (atteinte cutanée > 50 % de la surface corporelle, à faire évaluer par un dermatologue) ou de grade IV (apparition de signes de gravité quelle que soit l'étendue de l'atteinte cutanée), il faut obtenir un avis dermatologique en urgence, et en cas d'impossibilité, adresser le patient dans un service de dermatologie dans les 24 heures.

Signes cutanés	Signes généraux et/ou biologiques
Pustules, notamment sur les plis et sur le visage	Fièvres, AEG
Lésions en cocarde	Adénopathies, hépto-splénomégalie
Bulles, décollements, nécroses, signes de Nikolski	Hyperéosinophilie,
Lésion muqueuse, quel que soit son type	hypertransaminasémie
Éruptions étendues ou rapidement progressives	
Œdèmes du visage ou des extrémités	

Tableau 1. Signes de gravité dermatologiques ou généraux/biologiques

Le patient, et idéalement son entourage, devront être prévenus de ce risque cutané et avoir compris la nécessité de contacter le médecin prescripteur devant toute éruption cutanée, en utilisant éventuellement des moyens de communication rapide, tels des transmissions de photos par mail ou Smartphone, pour une première évaluation. La prévention de ces manifestations passe par l'application d'émollients de façon régulière, éventuellement une semaine avant le début du traitement, par exemple Dexeryl. Des antécédents de troubles dermatologiques ne constituent pas une contre-indication à l'utilisation du Telaprevir la plupart du temps.

L'anémie est l'autre effet indésirable nécessitant une attention particulière. Au cours de la bithérapie, elle est habituellement contrôlée par l'utilisation d'érythropoïétine, utilisée selon les recommandations de l'Agence Nationale pour la Sécurité du Médicament. Au cours des trithérapies, cette anémie est souvent plus profonde, d'apparition plus précoce et d'installation plus rapide, nécessitant une prise en charge fréquente.

Le recours à l'EPO est donc souvent nécessaire mais semble moins efficace, même en doublant la posologie à 60 000 UI (Neorecormon®). Cependant, à l'inverse de la bithérapie où il est recommandé de ne pas diminuer la posologie de Ribavirine, on peut, au cours des trithérapies, adapter cette posologie sans diminuer les chances de réponse virologique soutenues. Cette diminution doit se faire par pallier de 200 mg, hebdomadaire, sans descendre sous une dose totale de 600 mg. Ces attitudes sont valables pour le Boceprevir où un travail prospectif [6] a été réalisé, montrant que la diminution de dose de la Ribavirine est équivalente en termes d'efficacité à celle de l'utilisation de l'EPO, sans que la réponse virale soutenue soit modifiée. Pour le Telaprevir, les données issues de sous-groupes des études de phase III (ou l'utilisation d'EPO n'était pas autorisée) ont également démontré que la réduction de la Ribavirine permettait une gestion de l'anémie sans impact sur la RVS, mais également que l'arrêt de la Ribavirine est à déconseiller, diminuant de façon significative cette RVS. Dans ces mêmes études, il a aussi été montré que le moment de la 1^{ère} réduction de la Ribavirine n'avait pas d'impact sur la RVS, même si l'ARN était encore détectable.

Malgré les deux solutions maintenant disponibles pour gérer l'anémie au cours des trithérapies, le recours à des transfusions sanguines reste nécessaire dans certaines situations, et en particulier chez les patients cirrhotiques.

Rappelons enfin que les doses d'inhibiteurs de protéases ne doivent jamais être réduites, et que l'arrêt d'une anti-protéase pour effet secondaire sévère est définitif : cette molécule ne sera jamais réutilisée de nouveau chez le même patient.

Références

1. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G et al. Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-16.
2. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR et al. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med* 2011;364 :1195-1206.
3. Prise de position de l'AFEF sur les trithérapies Avril 2012
4. McHutchison JG, Everson, GT, Gordon SC et al. Telaprevir with Peginterferon and Ribavirin for Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med* 2009;360:1827-38.
5. Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009;360:1839-50.
6. Poordad F. AASLD 2012; Abs 154 actualisé