



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2013) xxx-xxx

Hypersensibilité aux nouveaux traitements de l'hépatite C

Hypersensitivity to new therapy for hepatitis C infection

B. Milpied-Homsi ^{a,*}, L. Valeyrie-Allanore ^b, N. Dupin ^c

^a Service de dermatologie, hôpital St-André, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

^b Service de dermatologie, hôpital Henri-Mondor, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Créteil, France

^c Service de dermatologie, groupe hospitalier Cochin-Tarnier, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

Résumé

L'infection chronique par le VHC est source de complications engageant le pronostic vital. Depuis 2011, de nouvelles molécules antivirales, télaprévir et bocéprévir, sont disponibles mais source de fréquents effets secondaires cutanés. Leur prise en charge dépend de leur connaissance et d'une collaboration étroite entre dermatologue et hépatologue.

© 2013 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Hépatite C ; Traitement ; Effets secondaires ; Éruption cutanée ; Télaprévir ; Bocéprévir

Abstract

Chronic hepatitis C infection therapy can lead to potentially fatal complications. Since 2011, two new antiviral molecules, telaprevir and boceprevir, have been available but they are the frequent cause of adverse cutaneous effects. Their use requires close collaboration between dermatologists and hepatologists who are aware of signs that may indicate possible severe reactions.

© 2013 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Hepatitis C; Therapy; Adverse effects; Cutaneous eruptions; Telaprevir; Boceprevir

1. Introduction

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est une cause majeure de morbidité grave et de décès. Ainsi, la prise en charge de l'hépatite C est un enjeu important de santé publique.

Dans le monde, 170 millions de personnes ont une infection chronique par le VHC, et 350 000 décès seraient dus chaque année à des maladies du foie liées à l'hépatite C.

En France métropolitaine, l'hépatite C sous sa forme chronique touche plus de 220 000 personnes [1] mais on estime que près de 400 000 personnes sont actuellement porteuses d'anticorps contre le VHC, ce qui correspond à 0,84 % de la population française et qu'il y a environ 5000 nouveaux cas par an en France ; les usagers de drogues intraveineuses en représentent la grande majorité (de l'ordre de 70 %) [2].

L'enjeu actuel porte sur le dépistage des sujets à risque et sur la prise en charge des patients infectés. C'est en effet l'infection chronique par le VHC (détecté par l'ARN viral C dans le sang) qui est source de complications engageant le pronostic vital, telles que le développement d'une cirrhose et à plus long terme d'un carcinome hépatocellulaire [3].

Du fait de la disponibilité de molécules antivirales actives contre le VHC, le premier objectif thérapeutique est l'éradication du virus. Toutefois, ces traitements antiviraux sont inconstamment efficaces et source d'effets indésirables, si bien que jusqu'à ce jour on s'accordait généralement pour traiter les formes les plus actives de l'infection [4]. Jusqu'en 2010, le traitement de référence était la bithérapie associant Peg Interféron alpha à la ribavirine avec des durées du traitement (de six mois à un an) à moduler en fonction du génotype, de la charge virale, de la tolérance, de l'importance de la fibrose et de la présence de co-infection VIH. Le taux de guérison était variable selon le génotype du virus, de 50 % à plus de 80 % [3].

* Auteur correspondant. Service de dermatologie, hôpital St André, 1, rue Jean-Burguet, 33075 Bordeaux, France.

Adresse e-mail : brigitte.milpied@chu-bordeaux.fr (B. Milpied-Homsi).

Depuis 2011, le traitement de l'hépatite C a été révolutionné par l'apparition de nouvelles molécules antivirales.

Le télaprévir et le bocéprévir sont des antiprotéases du VHC qui en association avec l'interféron pégylé et la ribavirine ont montré leur efficacité pour le traitement des hépatites C de génotype 1 (sous-type majoritaire en France) avec une réduction rapide de la charge virale de l'ordre de -5 log en une semaine [5–8]. Mais ces nouveaux antiviraux sont source d'effets indésirables dont des effets cutanés au premier plan pour le télaprévir, le bocéprévir étant surtout source d'une accentuation de l'anémie.

2. Description des éruptions cutanées au télaprévir

Les essais de phase 2 et 3 ont montré que les patients sous télaprévir avaient plus fréquemment des rashes cutanés (environ 50 %) que les patients sous placebo (entre 25 et 35 % selon les études). Dans près de la moitié des cas, les éruptions sous télaprévir surviennent dans les quatre premières semaines de traitement, avec une médiane de 25 jours. Cependant ce délai est très variable, il peut aller au-delà de cinq semaines dans près de la moitié des cas et les éruptions peuvent survenir à tout moment durant le traitement.

Cliniquement, les éruptions sous télaprévir sont des rashes eczématiformes (parfois nummulaires ou annulaires) et

Tableau 1
Grades des toxidermies.

Grade 1	Éruption cutanée maculeuse et/ou papuleuse limitée < à 10 % de SC
Grade 2	Éruption cutanée maculeuse ou papuleuse touchant moins de 50 % de SC
Au moins Grade 3	Éruption de plus de 50 % de SC Présence de lésions muqueuses Présence de lésions cocardiformes, de lésions bulleuses Œdème de la face

SC : surface corporelle.

prurigineux d'extension limitée (moins de 30 % de la surface corporelle). La majorité des éruptions (plus de 90 % d'entre elles) sont de grade 1 (léger) et 2 (modéré) (Tableau 1) ; le prurit anal est souvent rapporté (26 % contre 6 %) indépendamment du rash ou le précédant. On observe rarement de progression de l'éruption lorsqu'on adapte la prise en charge sur le plan dermatologique (moins de 8 %) [9].

Des rashes sévères ont cependant été observés dans les études de phase 2 et 3 : 0,4 % des patients ont présenté un syndrome d'hypersensibilité type DRESS et moins de 0,1 % des patients ont présenté un syndrome de Stevens-Johnson [9–12]. Toutes ces réactions se sont résolues après arrêt du traitement.

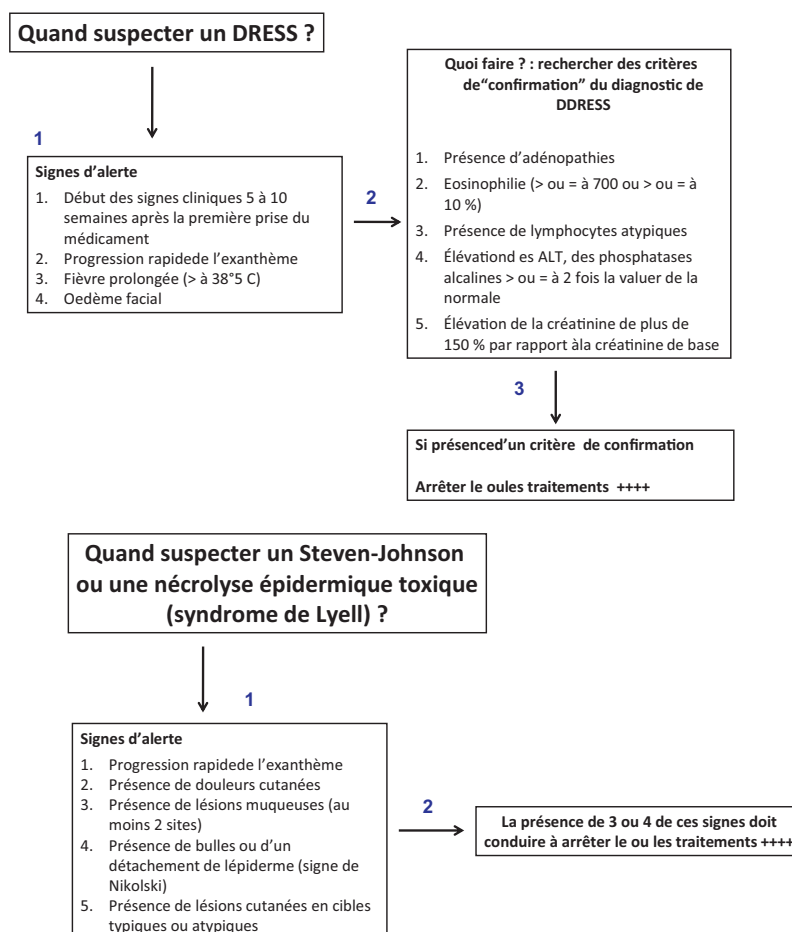


Fig. 1. Signes d'alerte d'une toxidermie sévère [9].

Tableau 2
Management des éruptions au télaprévir [9].

Grade 1	L'interruption du télaprévir n'est pas nécessaire (réévaluation entre j2 et j4)
Grade 2	L'interruption du télaprévir n'est généralement pas nécessaire (réévaluation à j2) Si l'interruption est nécessaire ex. en cas de progression du rash, arrêter dans un 1er temps le télaprévir Si le rash ne s'améliore pas après 7 jours, ou s'il s'aggrave, on arrête la ribavirine
Grade 3	Le télaprévir doit être interrompu immédiatement (réévaluation à j1, 3 et 7) Si le rash ne s'améliore pas dans les 7 jours, ou s'il s'aggrave, il faut arrêter la ribavirine Interruption immédiate et définitive de tous les médicaments en cas de suspicion de PEAG, DRESS ou NET/SJS
Grade 4	Arrêt immédiat et définitif de tous les médicaments

3. Prise en charge de ces éruptions

La prise en charge d'un rash sous télaprévir dépend bien entendu de son extension et/ou de la présence de signes de gravité cutanés ou généraux. Les signes d'alerte vers une toxidermie sévère DRESS ou NET sont rappelés sur la Fig. 1. En cas d'éruption légère à modérée (grade 1 ou 2), le traitement est habituellement poursuivi, moyennant une prise en charge symptomatique par dermocorticoïdes de niveau fort à très fort et prescription d'antihistaminiques. L'évolution est habituellement favorable avec atténuation de l'éruption parfois prolongée sur plusieurs semaines. En cas d'éruption sévère (de grade supérieur ou égal à 3), le traitement par télaprévir est immédiatement et définitivement arrêté et le patient pris en charge en milieu spécialisé dermatologique [9]. Ainsi dès les premières études et dès l'AMM, les hépatologues ont été informés des risques cutanés de ce nouveau traitement et engagés à une étroite collaboration avec les dermatologues afin d'optimiser la prise en charge des effets secondaires cutanés. La mise en place d'une prise en charge dermatologique spécifique dans les essais de phase 3 par rapport aux essais de phase 2 a d'ailleurs permis de réduire de 6 à 1 % les interruptions de traitement liées aux effets secondaires cutanés. Un algorithme pour la prise en charge des éruptions au télaprévir a été établi par l'industriel (Tableau 2).

L'hépatologue qui initie le traitement doit sensibiliser son patient aux risques cutanés. Il lui conseillera l'application précoce d'émollients pour lutter contre la sécheresse cutanée et l'emploi d'antihistaminique de type 1 pour lutter contre le prurit. Il conseillera au patient de consulter en cas d'apparition de lésions cutanées et devra l'adresser au dermatologue au moindre doute et pour tout rash étendu ou présentant des signes de gravité.

4. Conclusion

Si les antiprotéases ont révolutionné le traitement de l'hépatite C, leurs effets secondaires notamment cutanés ne doivent pas être un frein à leur prescription.

C'est pourquoi une bonne connaissance des caractéristiques épidémiologiques, cliniques évolutives de ces éruptions doit être partagée par l'hépatologue et le dermatologue, afin d'assurer la meilleure prise en charge en cas de survenue d'un effet secondaire cutané.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs ont participé à des réunions d'experts pour la firme Janssen-Cilag

Références

- [1] Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Antona D, Desenclos JC. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2006, 114 p.
- [2] Zarski JP. Histoire naturelle des hépatites virales. *Rev Prat* 2011;61:33–8.
- [3] Marcellin P. Hépatite C : la guérison. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33:819–29.
- [4] Larrey D, Couzigou P, Denis J. Hépatite chronique C : gestion des effets indésirables du traitement. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:4S20–8S.
- [5] Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364(25):2405–16.
- [6] Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364(25):2417–28.
- [7] Poordad F, McCone Jr J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364(13):1195–206.
- [8] Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364(13):1207–17.
- [9] Cacoub P, Bourlière M, Lübke J, Dupin N, Buggish P, Dusheiko G, et al. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: patient management in the era of direct-acting antiviral. *J Hepatol* 2012;56(2):455–63.
- [10] Montaudie H, Passeron T, Cardot-Leccia N, et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms due to telaprevir. *Dermatology* 2010;221:303–5.
- [11] Dupin N, Mallet V, Carlotti A, Vallet-Pichard A, Pol S. Severe skin rash in case of readministration of telaprevir in a patient who previously experienced a non-severe rash. *Hepatology* 2012;55(6):2042–3.
- [12] Chen ST, Wu PA. Severe cutaneous eruptions on telaprevir. *J Hepatol* 2012;57(2):470–2.