

Les effets indésirables du traitement de l'hépatite C par interféron pégylé

Stéphane Lévy

Service d'hépatogastroentérologie, Hôpital Robert Debré (Reims)

Parmi les obstacles opposés à la prise en charge thérapeutique de l'hépatite C figurent les effets secondaires attendus ou rares, phantasmés ou bien réels des deux médicaments prescrits. Revue de détail de l'aléa thérapeutique en matière de VHC.

Le traitement de l'infection virale C a pour but d'éradiquer le virus et ainsi d'éviter les complications évolutives hypothétiques de l'hépatite chronique C. Chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement antiviral, le traitement de référence actuel repose sur l'association d'interféron pégylé (IFNpeg) à la ribavirine¹. Avant de débiter le traitement, le médecin doit vérifier l'absence de contre-indication, et informer le patient :

- des **résultats attendus** (globalement 50% de guérison) tout en prévenant le patient du risque d'arrêt prématuré définitif du traitement et de la possibilité d'avoir à diminuer la posologie dite optimale (respectivement 15% et 40% des sujets inclus dans l'étude de Manns et coll.). Les résultats optimaux sont obtenus lorsque les posologies des deux antiviraux ont pu être maintenues à plus de 80% pendant plus de 80% de la durée initialement prévue (résultats non publiés) ; ceci conduit parfois au refus du patient de diminuer la posologie malgré la prescription du médecin ;
- des **modalités pratiques** du traitement : mode d'administration (une injection sous-cutanée hebdomadaire et 4 à 6 comprimés par jour), durée prévisible (6 ou 12 mois), rythme et modalités de surveillance (consultation mensuelle), stricte nécessité d'une contraception dans le couple au-delà de la période de traitement par la ribavirine, qui est tératogène, etc. ; mais aussi
- de nombreux **effets secondaires** possibles (tableaux 1 et 2)

aussi bien en termes de fréquence de survenue qu'en termes d'intensité. Il est ensuite nécessaire d'évaluer la compliance au traitement, liée principalement à la motivation du patient. Le rappel de la seringue chez un ancien usager de drogue est parfois mal vécu, ce d'autant que certains effets secondaires des injections peuvent rappeler des expériences déjà vécues et refoulées. Enfin, chez le sujet coinfecté par le VIH, le traitement anti-VHC ajoute aux effets secondaires une injection et une prise quotidienne supplémentaire de 4 à 6 comprimés. Après la description exhaustive nécessaire des effets indésirables, on comprend que le patient ait parfois des difficultés à admettre que le traitement proposé puisse être parfaitement toléré.

<p>tableau 1. Effets indésirables de l'interféron (nécessitant une visite médicale par mois)</p> <p>cliniques</p> <ul style="list-style-type: none"> - syndrome grippal, asthénie ++ - anorexie, amaigrissement ++ - insomnie, hypersomnie + - perte de cheveux + - instabilité, dépression - éruption cutanée, troubles oculaires - dysthyroïdie clinique - aggravation maladie auto-immune - rarement : cardiomyopathie, pneumopathie interstitielle <p>biologiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - neutropénie, thrombopénie - dysthyroïdie biologique 	<p>tableau 2. Principaux effets indésirables de la ribavirine (nécessitant une visite médicale par mois)</p> <p>anémie hémolytique</p> <ul style="list-style-type: none"> - diminuer la dose si hémoglobine < 10 g/dL - interrompre si hémoglobine < 8,5 g/dL <p>hyperuricémie</p> <ul style="list-style-type: none"> - liée à l'hémolyse/risque de goutte <p>effet tératogène</p> <ul style="list-style-type: none"> - pas de grossesse pendant le traitement et 4 mois supplémentaires chez la femme et 7 mois supplémentaires chez l'homme
--	---

La prévalence des effets secondaires de l'IFNpeg, obtenue à partir de données statistiques des études multicentriques internationales publiées, est théoriquement comparable à ceux déjà connus avec l'IFN "standard" (c'est-à-dire avec 3 injections par semaine) (tableau 3). Il n'y a pas d'effet indésirable spécifique de l'IFNpeg.

La comparaison de la fréquence et de l'intensité des effets indésirables de l'IFNpeg avec l'IFN "standard" reste difficile car, d'un protocole à l'autre, les patients sélectionnés ne sont pas les mêmes, et parce que dans les études récentes ne sont rapportés que les effets indésirables qui surviennent avec une fréquence supérieure à 10%, alors que les études anciennes rapportaient les effets observés dans plus de 5% des cas (tableau 3). La définition de la gravité de ceux-ci est souvent imprécise - lorsqu'elle est indiquée.

Le traitement actuellement proposé est difficile car long et souvent mal toléré (la qualité de vie diminue pendant le

traitement). Les facteurs de mauvaise tolérance n'ont pas fait l'objet d'étude spécifique. Les effets secondaires de l'IFNpeg (mais aussi de la ribavirine) semblent corrélés à la posologie : équivalents à l'IFN standard à la posologie de 0,5 ou 1 mg/kg/jour, ils sont un peu plus fréquents à 1,5 mg/kg/jour, qui est la posologie recommandée. Dans la pratique quotidienne, le traitement semble par ailleurs d'autant moins bien toléré que le patient est âgé et qu'il existe une fibrose importante (2 groupes peu représentés dans les protocoles). Des données préliminaires présentées en communication orale semblent d'ailleurs confirmer une tolérance moins bonne du traitement par rapport à celle théoriquement annoncée².

En pratique, le syndrome grippal (plus ou moins marqué) est presque toujours présent en début de traitement ("la ou les premières injections"...). Celui-ci cède généralement à la prise de paracétamol. Le "timing" des effets secondaires, qui était prévisible avec l'IFN standard ("2 à 3 heures après l'injection", d'où l'injection conseillée au coucher), est désormais devenu plus aléatoire avec l'injection hebdomadaire. La survenue de la fatigue ou de maux de tête survient entre 3 et 72 heures après l'injection (et peut persister jusqu'à l'injection suivante chez certains). Le jour de l'injection dans la semaine est donc difficile à conseiller au patient (retentissement sur les jours de repos ou sur la vie professionnelle). Certains patients doivent interrompre leur activité sportive habituelle (asthénie de l'IFN et/ou anémie de la ribavirine). L'intensité du syndrome grippal a tendance à s'amender au cours du traitement. Il faut par ailleurs informer le patient de la survenue tardive possible d'autres effets indésirables et d'effets secondaires irréversibles à l'arrêt du traitement (dysthyroïdie par exemple). Des troubles de l'humeur persistant plusieurs mois après l'arrêt du traitement sont décrits.

tableau 3. Taux d'arrêt prématuré du traitement, de réduction de dose et d'effets secondaires sous traitement interféron+ribavirine

(d'après Manns M.P. et al., Lancet 2001, 358, 958-65)

effet secondaire	proportion de patients (%)		
	interféron pégylé +ribavirine forte dose (n=511)	interféron pégylé +ribavirine faible dose (n+514)	interféron +ribavirine (n=505)
arrêt entraîné par un effet secondaire	14	13	13

diminution de dose pour effet secondaire			
anémie	42	36	34
neutropénie	9	12	13
	18	10	8
syndrome grippal			
asthénie	18	16	18
fatigue	64	62	60
fièvre	46	44	33
maux de tête	62	58	58
perte de poids	48	45	41
malaises	21	21	17
arthralgie	34	34	28
douleurs musculaires	21	17	19
myalgie	56	48	50
symptômes gastrointestinaux			
anorexie	32	29	27
diarrhée	22	16	17
nausées	43	36	33
vomissements	14	14	12
symptômes psychiatriques			
difficultés de concentration	17	16	21
dépression	31	29	34
insomnie	40	40	41
irritabilité	35	34	34
symptômes respiratoires			
toux	17	15	13
dyspnée	26	23	24
symptômes dermatologiques			
alopécie	36	29	32
prurit	29	26	28
rash	24	22	23
peau sèche	24	18	23
inflammation sur le site d'injection	25	27	18
réaction cutanée sur le site d'injection	58	59	36
Les événements qui se sont produits pour au moins 10% des patients ont été inclus dans ce tableau.			

Un soutien psychologique est nécessaire dans certains cas ; il permet d'améliorer la tolérance du traitement. Les disponibilités locales conditionnent entre autres ce type de prise en charge. En cas d'intolérance à types fatigue ou troubles de l'humeur

modérés, certains prescripteurs rapportent la possibilité d'interchanger l'IFNpeg pour de l'IFN standard, alors parfois mieux toléré. Pour juguler les effets secondaires hématologiques (anémie, neutropénie), certaines équipes utilisent de l'érythropoïétine recombinante ou des facteurs de croissance, majorant alors le coût déjà élevé du traitement.

Le médecin doit parfois faire marche arrière et rassurer en justifiant que le traitement peut être aussi efficace à posologie inférieure (observation courante), ou que l'absence d'alternative thérapeutique actuelle ne signifie pas accélération de l'histoire naturelle de la maladie ! Enfin, la tolérance d'un premier traitement ne préjuge pas de la façon dont sera supporté un nouveau traitement, mais doit être prise en compte dans l'indication éventuelle par le médecin d'un traitement "plus fort" (posologie augmentée, adjonction d'un autre médicament...) et dans l'acceptation du malade.

Cette mauvaise tolérance globale (la seule que retiennent les patients qui s'informent ou qui connaissent un malade traité dans leur entourage...) doit bien sûr faire distinguer les patients pour lesquels le traitement doit être interrompu de ceux pour qui une diminution nécessaire de la posologie optimale initiale permet de poursuivre le traitement ou de ceux qui, motivés, continuent le traitement malgré des effets secondaires gênant leur vie quotidienne.

Enfin, une meilleure connaissance des inconnues de l'histoire naturelle de cette maladie chronique (en particulier des facteurs pronostiques d'évolutivité et de réponse au traitement) permettra probablement une meilleure tolérance du traitement.

Témoignages		
Pierre : "J'aimerais être tranquille dans ma tête" En traitement méthadone depuis trois ans, c'est à la suite d'une hospitalisation pour une infection du sang que Pierre a appris sa séropositivité pour le VHC.	Didier : "Tellement insupportable qu'il fallait arrêter" Trente-sept ans, sous méthadone depuis 1996, Didier est séropositif pour le VHC depuis une vingtaine d'années avec cirrhose. "Quand j'ai appris que j'avais une	Georges : "Le traitement ne me pose aucun problème" Marié, une fille, la cinquantaine, Georges a appris à "prendre la vie du bon côté". "Un médecin m'a fait faire un bilan sanguin il y a trois ans et c'est comme ça que j'ai appris que

<p>"A l'époque, je prenais de l'héroïne et j'ai bêtement partagé une seringue. Ça fait sept ans que je le sais et si la première année j'ai continué à vivre comme avant, dès la deuxième, j'ai arrêté de boire et de prendre de la "dope". Mais depuis environ deux ans, j'ai l'impression de ressentir les symptômes et les effets de mon hépatite : fatigue et dépression. J'ai fait des analyses et je suis porteur du génotype 2, qui est plus sensible au traitement, et peut se traiter plus facilement. Selon la rumeur, c'est difficile. Mais mon médecin m'a dit que ce n'était que les premières semaines et que cela dépendait des cas. Mes résultats sont très bons et je suis a priori soignable en 6 mois. On m'a expliqué qu'au début le traitement pouvait fatiguer. Je suis en train de me conditionner : je fais du sport</p>	<p>cirrhose, en 1998, on m'a proposé un traitement interféron + ribavirine (alors en ATU). J'ai pensé qu'il était nécessaire de le faire car j'étais inquiet. Le médecin m'a prévenu que c'était un peu comme une bombe atomique. J'ai commencé le traitement pour une durée de six mois renouvelables (sous entendu un an), toujours sous méthadone. Au début, j'ai été surpris car je ne ressentais aucun désagrément physique ou psychique. J'étais donc plutôt rassuré. Mais au bout de trois mois, je me suis retrouvé dans un état de déprime, je me suis fait des scarifications sans raison et de manière assez brutale. Une déprime assez étrange, chimique, où on se retrouve à se faire du mal. Par chance, mon médecin m'a appelé et m'a fait hospitaliser pour arrêter le</p>	<p>j'avais l'hépatite C. J'avais eu des perfusions en 1974 à la suite d'un accident. On m'a expliqué que la maladie pouvait rester endormie mais qu'elle pouvait aussi se réveiller. Mais quand on m'a parlé traitement, il y a un an, je n'ai d'abord pas voulu le faire, j'avais peur de devoir rester à l'hôpital. J'ai finalement commencé en octobre et ça va de mieux en mieux. Le traitement ne me pose aucun problème. J'ai bien eu quelques nausées au départ, mais les calmants qu'on m'a donnés pour y remédier sont restés dans un tiroir. Je perds mes cheveux, mais comme j'ai l'habitude de me faire la boule à zéro, ça ne me gêne pas. C'est sans doute plus un problème pour les femmes. J'ai 5 comprimés à prendre tous les jours et une infirmière me fait mon injection</p>
--	--	--

<p>tous les jours pour être en forme. Je n'ai pas envie de me retrouver piégé, d'entreprendre un traitement et de l'arrêter en cours. Il faut être bien entouré, prévenir ses proches en leur expliquant les effets et ce qui peut se passer. J'ai fait une bulle autour de moi pour pouvoir suivre le traitement jusqu'au bout. Mon hépatite, j'aurais peut être pu me la traîner pendant trente ans puisque mes résultats sont bons, que je ne bois plus d'alcool et que je fais attention à ce que je mange. Mais j'aimerais être tranquille dans ma tête. Je ne veux pas jouer avec le feu, même si pour l'instant je n'ai rien."</p>	<p>traitement et s'occuper de mes problèmes psychologiques. J'avais des idées suicidaires très rudes et j'ai passé quelques jours à l'hôpital. Mais je me suis remis assez vite car il était clair que le responsable était le traitement. Tellement insupportable qu'il fallait l'arrêter. Je suis contre le traitement à tout prix. On va tous mourir un jour, alors un peu plus tôt, un peu plus tard... Depuis, j'ai fait une nouvelle crise de délire en l'an 2000, avec paranoïa, délire de persécution, etc. Très moche, avec passage à l'acte... C'est vrai que j'ai été toxicomane pendant des années, mais fondamentalement j'adhère à la vie. Avec la méthadone, j'ai sauvé ma peau, ce n'est pas pour la foutre en l'air. Alors j'attends. Aujourd'hui, ça va. J'ai complètement arrêté l'alcool et mon hépatite ne</p>	<p>tous les vendredis soir. Mais je vais bientôt me les faire tout seul. Je veux me débrouiller par mes propres moyens, ne pas avoir à dire merci à qui que ce soit. En avril, je referai une biopsie, mais je suis sur la bonne branche, cela se résorbe tout doucement. Je me sens bien, mais je pense que c'est une question de caractère et de volonté. Je suis un battant, un ex des commandos marines, je veux toujours être sur le terrain et bouger. En fait, je suis déjà un rescapé car j'ai perdu une jambe à 20 ans lors d'un accident. Mais aujourd'hui, je fais toujours du sport, et je marche sans rien. Il faut de la volonté et puis c'est tout. Avoir le moral, prendre son cas au sérieux, ne pas prendre son traitement à moitié, et s'accrocher. Je m'informe à</p>
---	---	---

	<p>s'aggrave pas. Elle stagne et je referai une PBH dans deux ou trois ans. Si on m'annonce que ma cirrhose s'est aggravée, je réessayerai. Je me redonnerai une chance mais en étant extrêmement prudent, en prenant un rendez-vous avec un psy toutes les semaines.</p> <p>Aux autres ? Je conseillerais d'essayer mais avec une grande prudence. Je leur dirais d'être très méfiant et d'aller voir le médecin et le psy toutes les semaines."</p>	<p>droite et à gauche pour aider les autres car jusqu'à présent, le traitement me fait de l'effet sans effets secondaires. Pour leur donner mes impressions personnelles et expliquer que ce n'est pas de la torture."</p>
<p><i>témoignages recueillis par Isabelle Célérier</i></p>		

1 - Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al.

"Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C : a randomised trial"
Lancet, 2001, 358, 958-65

2 - Pariente A, Cadranel JF, Prévost J pour un groupe d'investigateur de l'ANGH

"La bithérapie dans la vraie vie. Premiers résultats de l'observatoire de l'ANGH : malades naïfs (résumé)"
Gastroenterol Clin Bio, 2001, 25, 633