

Toxicité hématologique du traitement anti-VHC

La roue de secours des facteurs

Face à la toxicité hématologique des traitements anti-VHC, l'administration de facteurs hématopoïétiques (facteurs de croissance des cellules sanguines) constitue une alternative à la réduction des doses d'interféron pégylé ou de ribavirine. Leur prescription se fait cependant à ce jour avec parcimonie et sans cadre bien établi.

La toxicité hématologique est un des effets indésirables les plus sévères du traitement anti-VHC à base de peg-interféron (PEG) et de ribavirine (RBV). La RBV provoque une anémie dose-dépendante par destruction des érythrocytes (globules rouges) et le PEG induit une myélosuppression (atteinte des précurseurs des cellules sanguines concentrés dans la moelle osseuse) qui peut se traduire par l'aggravation de l'anémie due à la RBV, par une neutropénie (chute des neutrophiles ou globules blancs) ou par une thrombopénie (baisse des plaquettes sanguines).

Cette anémie s'accompagne de vertiges, de maux de tête, d'essoufflements et d'une fatigue prononcée qui oblige la personne à réduire ses activités. La neutropénie expose la personne à un risque d'infection majeur, mettant en jeu le pronostic vital. Quant à la thrombopénie, plus rare et généralement plus modérée, elle augmente le risque hémorragique. Cette toxicité hématologique se révèle généralement dès le premier mois de traitement. Elle peut être accrue en cas de coïnfection VIH/VHC (1).

Face à la gravité de ces effets indésirables, les personnes sont fréquemment amenées à reconsidérer leur traitement anti-VHC : doivent-elles le poursuivre malgré tout ? Convient-il de réduire les doses de RBV ou de PEG pour en atténuer la toxicité (2) ? Faut-il anticiper cette toxicité et débiter le traitement anti-VHC par des doses progressives de RBV ? Depuis la publication de l'étude de Davis (3), il est admis que la réussite du traitement anti-VHC, particulièrement chez les personnes infectées par le génotype 1 du VHC, est liée aux doses prises et supportées de RBV et de PEG (4). Alors, pour contrer cette toxicité, une alternative à la réduction des doses doit être trouvée.

EPO et G-CSF

L'administration de facteurs de croissance des cellules sanguines (hématopoïétiques), copies obtenues par recombinaison génétique des protéines produites par l'organisme, pourrait, selon des études de plus en plus nombreuses, permettre d'éviter de telles réductions de doses. L'érythropoïétine (EPO) est un facteur hématopoïétique stimulant la prolifération et la production des précurseurs érythroïdes au niveau de la moelle osseuse ; l'EPO permet donc une régénération du stock de cellules altéré sous l'effet de la RBV et, de façon moindre, sous l'effet du PEG.

L'efficacité de l'EPO a notamment été évaluée dans le cadre d'une étude prospective récente, en double aveugle contre placebo (5). 185 patients suivant un traitement anti-VHC et présentant une anémie (≤ 12 g d'hémoglobine/dL) ont été randomisés en deux bras : l'un recevant de l'EPO par voie sous-cutanée (40 000 UI une fois par semaine, jusqu'à 60 000 UI si besoin), l'autre un placebo et ce, pendant huit semaines.

Après ces huit semaines, 88 % des patients du groupe EPO avaient pu conserver leur posologie initiale de RBV (> 800 mg/j), contre seulement 60 % du groupe placebo ($p < 0,001$). Les taux d'hémoglobine des patients du groupe EPO avaient grimpé en moyenne de 2,2 +/- 1,3 g/dL, contre 0,1 +/- 1 g/dL dans le groupe placebo ($p < 0,001$). La qualité de vie des patients du groupe EPO était significativement améliorée par rapport à celle des patients du groupe placebo. Dans l'ensemble, l'EPO a été bien tolérée, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étant des maux de tête et des nausées (6).

Une autre étude présentée lors de la Digestive Disease Week (6) établit le lien entre administration d'EPO et taux de réponses virologiques prolongées (RVP) : ainsi, selon les auteurs, chez les personnes atteintes par le génotype 1, la prise d'EPO est associée à un taux de RVP de 61 %, contre seulement 46 % chez les patients ayant réduit les doses de RBV. Malheureusement, cette étude n'a pas été publiée en détail, il est donc impos sible de jauger la valeur de ses résultats.

Le G-CSF ou filgrastim (Neupogen®) est un facteur de croissance qui favorise la prolifération et la maturation des neutrophiles. Ce médicament est indiqué dans la prise en charge des neutropénies chez les patients traités par chimiothérapie anticancéreuse ou par thérapie myélosuppressive en vue d'une greffe de moelle osseuse, mais pas chez les personnes suivant un traitement anti-VHC. Peu d'études ont évalué les bénéfices du G-CSF dans le VHC. Selon des résultats très préliminaires, le G-CSF serait aussi efficace sur la neutropénie que la diminution des doses d'interféron (7).

La facture des facteurs

Malgré leurs propriétés reconnues et l'importance de la tolérance du traitement anti-VHC pour l'obtention d'une RVP, les facteurs hématopoïétiques demeurent prescrits avec parcimonie aux personnes souffrant de toxicité hématologique sous bithérapie PEG/RBV. A cela, plusieurs raisons existent. D'abord, ces facteurs n'ont pas d'indication officielle chez les personnes suivant un traitement anti-VHC, les posologies et durées optimales de traitement ne sont donc pas connues et les hépatologues ne sont pas habitués à les utiliser. Interrogée par nos soins, la filiale française de Roche, qui commercialise de l'EPO sous la dénomination Neorecormon® (et détient l'AMM du Pegasys®, peg-interféron alpha 2a) n'a connaissance d'aucun projet de développement du Neorecormon® dans l'hépatite C.

Ensuite, malgré les études qui se multiplient, il manquerait aux experts des données prouvant l'impact de la prescription d'EPO et de G-CSF sur la réussite du traitement anti-VHC et permettant de recommander leur prescription en routine (8). On peut toutefois s'interroger sur l'utilité de disposer de telles données, lorsque les preuves de l'efficacité de l'EPO et du G-CSF sur les troubles qu'ils sont censés corriger sont depuis longtemps avérés. A-t-il fallu étudier l'effet des facteurs sur le taux de rémission des tumeurs pour justifier leur prescription en cancérologie ? Enfin, les coûts considérables de ces produits, uniquement délivrés à l'hôpital, viennent s'ajouter à la note d'une bithérapie déjà fort onéreuse (1 500 € /mois pour PEG/RBV).

Z

Corinne Taéron

(1) « Neutropenia as an adverse drug reaction in patients coinfecting with HIV/HCV receiving interferon and ribavirin therapy », J. Slim et al., *Antiviral Therapy* 2003 ; 8 (suppl. 1) : S460.

(2) Cette toxicité sanguine est réversible à l'arrêt du traitement anti-VHC.

(3) « Early virologic response with pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C », G. L. Davis, *Hepatology*, 2003, 38, 645-52.

(4) Une dose de 1-1,2 g/jour de RBV est associée avec un meilleur taux de réussite que la dose 800 mg/j chez les patients atteints par le génotype 1.

(5) « Epoetin alpha maintains ribavirin dose in HCV-infected patients : a prospective, double-blind, randomized controlled study », N. H. Afdhal et al., *Gastroenterology*, mai 2004 ; 126(5) : 1302-11.

(6) L'EPO pourrait augmenter le risque thrombotique ; les effets indésirables du G-CSF sont des douleurs osseuses, des dysuries, des anomalies biologiques...

(7) « A preliminary study of growth factors versus dose reduction for peg interferon alfa-2b and ribavirin associated neutropenia and anemia in HIV-HCV coinfecting patients », P. Golie et al., Abs 1207, Digestive Disease Week, Orlando, 2003.

(8) Recommandations de l'American Association for the Study of the Liver, avril 2004.

3 questions à Anne Gervais, hépatologue à l'hôpital Beaujon (Clichy)

Ressentez-vous fréquemment la nécessité de prescrire de l'EPO ou du G-CSF à des personnes suivant un traitement anti-VHC ?

Oui, en particulier le G-CSF, souvent utile chez les personnes ayant une coïnfection VIH/VHC. Les facteurs de croissance sont toujours initiés aux « plus petites doses possibles » : EPO 30 000 UI/semaine et G-CSF 30 MUI/semaine. Les posologies peuvent être augmentées par la suite, si nécessaire.

Etes-vous limitée dans leur prescription ?

Nous n'avons pas de consigne formelle de restriction de prescription, mais compte tenu du coût de ces traitements, nous ne les utilisons que si nous sommes sûrs que les patients tireront un bénéfice du traitement anti-VHC, c'est-à-dire pour des personnes en stade de fibrose F3-F4 [fibrose avancée à cirrhose, ndlr] et ayant au moins une réponse biochimique au traitement anti-VHC. Nous pouvons aussi les prescrire chez les personnes en F2 [fibrose modérée, ndlr], mais si le traitement anti-VHC ne répond pas à trois mois, il est arrêté et les facteurs hématopoïétiques aussi.

Si ces facteurs étaient officiellement indiqués dans la prise en charge de la toxicité du traitement anti-VHC, cela faciliterait-il votre tâche ?

Sans aucun doute, car si ces produits sont généralement bien tolérés, ils n'ont jamais été évalués en prise continue pendant un an. Lorsqu'ils sont utilisés en cancérologie, le traitement ne dure en général pas plus de six mois. Notre pratique actuelle des facteurs hématopoïétiques relève donc beaucoup de l'empirisme et du tâtonnement.

Propos recueillis par Corinne Taéron

Arcat est membre de [l'Unals](#), de la [FNH-VIH](#), du [TRT-5](#) et de [Sidaction](#).

© 2001-2005 - Tous droits réservés.

[Mentions légales](#)