

Effets secondaires du telaprevir et du boceprevir chez les patients cirrhotiques

Au congrès de l'EASL, le Dr Hezode de l'Hôpital Henri Mondor à Créteil a présenté les dernières données sur la tolérance du telaprevir (TVR) et du boceprevir (BOC). Des données de l'observatoire appelé CUPIC et conduit par l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites (ANRS), dans le cadre du programme d'accès précoce à ces médicaments de l'AFSSAPS.

Pour rappel, dans les essais qui ont évalué leur tolérance et leur efficacité, les principaux effets secondaires signalés pour le TVR et le BOC avaient été le rash (réaction cutanée qui rappelle le coup de soleil), le prurit (démangeaisons liées à des lésions de la peau) et l'anémie et la dysgueusie (altération du goût), respectivement.

Mais peu de personnes atteintes de cirrhose avaient participé à ces essais.

Le programme d'accès précoce de l'AFSSAPS visant des patients rechuteurs, répondeurs partiels ou totalement non répondeurs à des traitements antérieurs, mais n'excluant pas les patients cirrhotiques, il était important d'évaluer la tolérance du TVR et du BOC parmi ces derniers (atteints de cirrhose compensée, VHC génotype 1). Ceci, même si l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité des deux médicaments.

Les résultats de cette analyse pour des patients cirrhotiques ayant reçu au moins 16 semaines de traitement combiné (TVR ou BOC, plus Peg-Interféron et ribavirine), couvrent une période d'un peu plus d'un an (février 2011 à mars 2012). Ils concernent 455 patients sur les 655 recrutés pour cette période.

Telaprevir

296 patients (68 % d'hommes ; âge moyen 57 ans ; génotype 1b, 61 % ; génotype 1a, 39 %) ont reçu du telaprevir. 144 d'entre eux ont présenté un effet secondaire sévère (48,6 %). Le nombre d'arrêts prématurés de traitements a été de 77 (26 %), dont 43 (14,5 %) pour effets secondaires sévères.

On relève 6 décès, non liés au telaprevir ; 26 cas d'infections ; et 14 patients ont connu une asthénie importante (très grande fatigue). Les rashes sévères s'élèvent à 20 cas (6,8 %) et les très sévères, à 2 cas (0,7 %). Les cas de prurit sévères sont de 11 (3,7 %), et ceux de la décompensation hépatique sévère, de 13 (4,4 %).

Les cas d'anémie (effet secondaire déjà connu du TVR) sont importants : 19,6 % pour les moins sévères, et 10,1 % pour les plus sévères. 168 patients (56,8 %) ont du recevoir de l'EPO (hormone qui relance la production des globules rouges) et 45 (15,2 %), une ou plusieurs transfusions.

12 patients (4,0 %) ont présenté une neutropénie (baisse des globules blancs) modérément sévère, et 2 une neutropénie sévère (0,7 %) – le G-CSF (produit stimulant la production de globules blancs) ayant du être administré à 7 patients

(2,4%). La thrombopénie (baisse des plaquettes, éléments du sang qui participent à la coagulation) a elle aussi été un problème pour 39 patients.

Boceprevir

57 ans est l'âge moyen des 159 patients qui ont reçu du boceprevir, dont 67,5 % sont des hommes (génotype 1b, 60 % ; génotype 1a, 40 %).

61 d'entre eux ont présenté un effet secondaire sévère (38,4 %). Le nombre d'arrêts prématurés de traitements a été de 38 (23,9 %), dont 12 (7,4 %) en raison d'effets secondaires sévères.

On relève 2 décès, non liés aux effets du boceprevir ; 4 cas d'infections ; 9 cas d'asthénie importante. Il n'y a pas eu de rashes. Un seul cas de prurit sévère a été relevé (0,6 %) et le nombre de décompensations hépatiques est de 7, ce qui correspond au même pourcentage que chez les patients sous telaprevir.

Ici aussi, les cas d'anémie sont importants et équivalents en pourcentages à ceux du groupe telaprevir : 22,6 % d'anémie sévère, 10,1 % d'anémie très sévère. Mais le nombre de patients ayant nécessité de l'EPO donne un pourcentage significativement plus élevé sous boceprevir (105, soit 66 %). 17 patients (10,7 %) ont reçu une ou plusieurs transfusion(s).

8 patients ont eu une neutropénie sévère à très sévère, et le G-CSF a été administré à 6 d'entre eux. Moins de thrombopénies ont été constatées avec le boceprevir : 11 patients, dont 3 ont eu recours à la thrombopoïétine.

Ainsi, si les taux de réponse virologique sous traitement par boceprevir et telaprevir sont élevés parmi les patients cirrhotiques, ceux-ci sont tout de même exposés à un pourcentage important d'effets secondaires de ces médicaments. En effet, dans CUPIC, des taux d'effets indésirables majeurs, comme d'arrêts prématurés des traitements ont été observés.

Le Dr Hezode a d'ailleurs conclu sa présentation en plaidant pour un suivi attentif de cette catégorie de patients, en particulier à cause des taux d'anémie élevés dans CUPIC, et de la faible réponse à l'EPO chez les patients anémiés. Nous ne pouvons que partager cette opinion. Pour un patient, entrer dans un essai thérapeutique représente une période durant laquelle il va être très « encadré » (bilans très réguliers, contacts fréquents avec le centre où il est suivi etc.), ce qui n'est pas le cas dans la « vraie vie ». Or une observation comme celle conduite dans CUPIC se fait par rapport à la vraie vie.

Si les résultats définitifs sur l'efficacité du telaprevir et du boceprevir, en termes de réponse virologique soutenue, restent très attendus, il sera difficile de ne pas tenir compte de ceux qui ont été discutés ici pour la prise en charge courante des patients cirrhotiques.

Alain Volny Anne