

# Rash sous télaprévir : quelle prise en charge ?

## *A rash under telaprevir, how to manage?*

N. Dupin<sup>1</sup>, B. Milpied<sup>2</sup>, L. Allanore<sup>3</sup>, N. Wallet-Faber<sup>1</sup>, V. Mallet<sup>4</sup>, S. Pol<sup>4</sup>

(<sup>1</sup> Service de dermatologie, hôpital Cochin, AP-HP, Paris; <sup>2</sup> service de dermatologie, CHU de Bordeaux; <sup>3</sup> service de dermatologie, hôpital Henri-Mondor, AP-HP, Créteil; <sup>4</sup> service d'hépatologie, hôpital Cochin, AP-HP, Paris)

Mots-clés

Hépatite C • Rash • Toxidermie  
• Télaprévir • Interféron •  
Ribavirine

*Hepatitis C • Rash • Toxidermia  
• Telaprevir • Interferon •  
Ribavirine*

Keywords

### Observation

Une patiente de 60 ans est adressée à la consultation de dermatologie de notre hôpital pour avis sur une éruption cutanée, alors qu'elle a commencé un traitement anti-hépatite C 4 semaines auparavant. Cette patiente a une intoxication tabagique non sevrée estimée à 40 paquets-années. Dans ses antécédents, on note une transfusion en 1980 lors de sa première grossesse, dans le cadre de la prise en charge d'une hémorragie de la délivrance. En 2007, devant une asthénie et des perturbations modérées du bilan hépatique, une infection par le virus de l'hépatite C (génotype 1) a été diagnostiquée. Un premier traitement associant interféron pégylé (PEG-IFN) et ribavirine a été entrepris fin 2007 et interrompu après un échec virologique, alors qu'il était bien supporté, notamment sur le plan cutané. La patiente a été suivie régulièrement pendant les 3 années suivant son traitement.

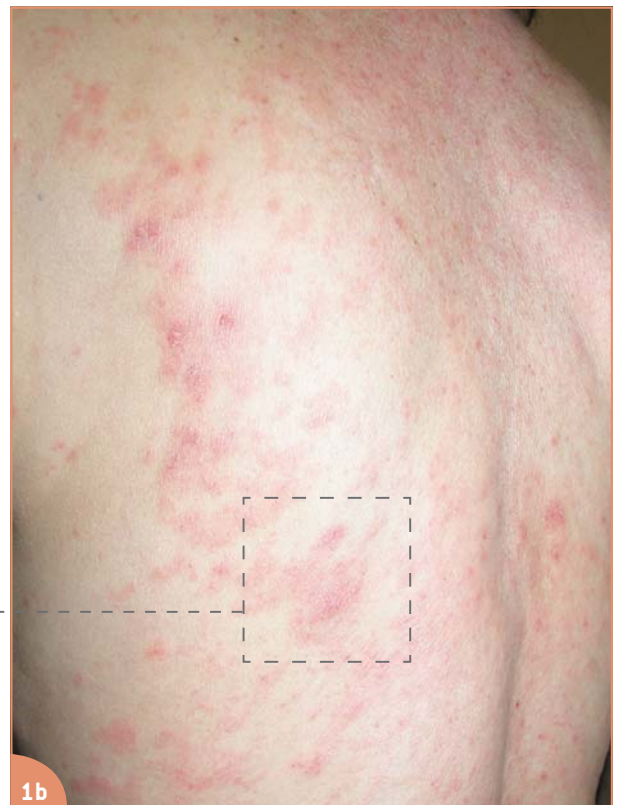
Un nouveau traitement associant PEG-IFN, ribavirine et télaprévir a été entrepris devant la persistance des perturbations du bilan hépatique. Les premiers signes cutanés sont apparus 3 semaines après le début de cette trithérapie anti-VHC, avec un prurit insomniant pour lequel la patiente a consulté son médecin traitant; ce dernier lui a prescrit une crème émolliente et un antihistaminique par voie orale. L'hépatologue qui suit cette patiente nous contacte devant la persistance des symptômes et l'extension des lésions cutanées. À l'examen clinique, nous constatons des lésions érythématovésiculeuses plus ou moins squameuses et très eczématiformes; elles sont assez diffuses, localisées préférentiellement au tronc (région préthoracique, dos, omoplates, flanc) [figures 1, a et b, et figures 2, a et b, p. 33] et aux racines des membres, avec des papules nummulaires de la face antérieure des cuisses [figure 3, p. 33]. La patiente se plaint d'un prurit mais n'a pas de douleurs cutanées. Le reste de l'examen clinique est sans particularité. Notamment, il n'y a pas d'œdème facial, pas de lésions muqueuses, pas de lésions bulleuses, pas de signe de Nikolsky, pas de lésions "en cocarde". L'exanthème s'est étendu en 1 semaine et reste limité à 20% de la surface corporelle. Par ailleurs, la patiente est apyrétique, les aires ganglionnaires, libres, et l'état général, conservé, bien que la patiente se dise très fatiguée et gênée par le prurit. Une numération formule sanguine et un bilan de la fonction rénale sont pratiqués; ils se révèlent tous 2 normaux. Le bilan hépatique reste inchangé, avec une discrète cytolysse.

### Comment prendre en charge cette patiente ?

Nous avons donc une patiente de 60 ans qui présente une probable toxidermie. Les 3 médicaments ont été introduits en même temps: ils sont donc tous les 3 imputables sur le plan chronologique. Cependant, la patiente avait déjà été traitée par PEG-IFN et ribavirine 4 ans auparavant, et il n'y avait alors pas eu de complications cutanées. L'imputabilité chronologique du télaprévir est donc plus plausible que celle

### Légendes

**Figures 1, a et b.** Lésions eczématiformes du dos en regard de l'omoplate.



des 2 autres molécules. Le délai d'apparition des lésions cutanées par rapport à la date d'instauration du traitement est également compatible avec la responsabilité du télaprévir, puisque, dans la majorité des cas, les rashes sous télaprévir apparaissent dans les 4 premières semaines de traitement. La sémiologie clinique est par ailleurs celle qui est majoritairement observée avec le télaprévir : elle est décrite comme un rash eczématiforme et prurigineux. L'imputabilité extrinsèque plaide aussi en faveur du télaprévir, les rashes étant plus fréquemment observés chez les patients sous télaprévir dans les essais de phases II et III.

Au terme de l'examen clinique et général, nous n'avons pas retrouvé d'éléments en faveur d'une toxidermie grave, en particulier aucun argument évoquant un DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) ou une toxidermie bulleuse (nécrolyse épidermique toxique, ou syndrome de Stevens-Johnson). Le bilan biologique minimal est normal, ce qui plaide également en défaveur d'un DRESS, puisqu'il n'y a pas d'hyperéosinophilie, d'hyperlymphocytose ou de lymphocytes atypiques.

Nous concluons donc à une toxidermie de grade 2 (*tableau, p. 34*) [1] et nous décidons de poursuivre les 3 molécules, car nous ne disposons d'aucun signe qui justifierait l'arrêt du télaprévir ou des 3 molécules. Dans ces conditions, on prescrit un dermo-corticoïde de classe III ou IV, du type bétaméthasone ou clobétasol, à raison d'une application quotidienne, en association avec un émollient. On conseille des douches tièdes suivies de l'application d'émollients et on peut associer un antihistaminique de type 1 par voie orale. La patiente devra être réévaluée régulièrement (dans la situation présente, nous prévoyons de la revoir pendant la durée du traitement afin de vérifier l'efficacité des mesures thérapeutiques entreprises et l'absence d'apparition de signes de gravité cutanés ou généraux).

### Discussion

Le télaprévir et le bocéprévir sont des antiprotéases du VHC qui, en association avec le PEG-IFN et la ribavirine, ont montré leur efficacité dans le traitement des hépatites C. Pour ce qui est des effets indésirables, les essais de phases II et III 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 rashes sous télaprévir surviennent dans les 4 premières semaines de traitement, avec une médiane de 25 jours. Il est cependant important de préciser que les rashes peuvent survenir avec un délai très variable, qui peut aller au-delà de 5 semaines dans près de la moitié des cas. Cliniquement, les rashes sous télaprévir sont eczématiformes et prurigineux, assez atypiques pour des toxidermies, mais rappelant les toxidermies observées sous interféron, avec cependant une fréquence plus élevée et un caractère moins discret, plus annulaire ou nummulaire. Il n'est d'ailleurs pas rare de constater un renforcement des lésions en regard des sites d'injection de l'interféron, mais ce n'est pas systématique. L'extension des rashes reste limitée (moins de 30 % de la surface cutanée) et ils progressent rarement lorsque l'on adapte la prise en charge sur le plan dermatologique.

Des rashes sévères ont cependant été observés dans les études de phases II et III, avec 3 syndromes de Stevens-Johnson (1 certain, 1 probable et 1 possible) et 11 suspicions de DRESS (3 de ces cas ont été confirmés et l'un d'entre eux a été publié) [2]. Il ne faut donc pas sous-estimer les risques cutanés du télaprévir, et ce n'est que grâce à une étroite collaboration entre les hépatologues et les dermatologues que l'on pourra optimiser la prise en charge des effets indésirables cutanés de cette molécule.

### Légendes

**Figures 2, a et b.** Lésions eczématiformes thoraciques.

**Figure 3.** Lésions papuleuses de la face antérieure de la cuisse.





### Conclusion

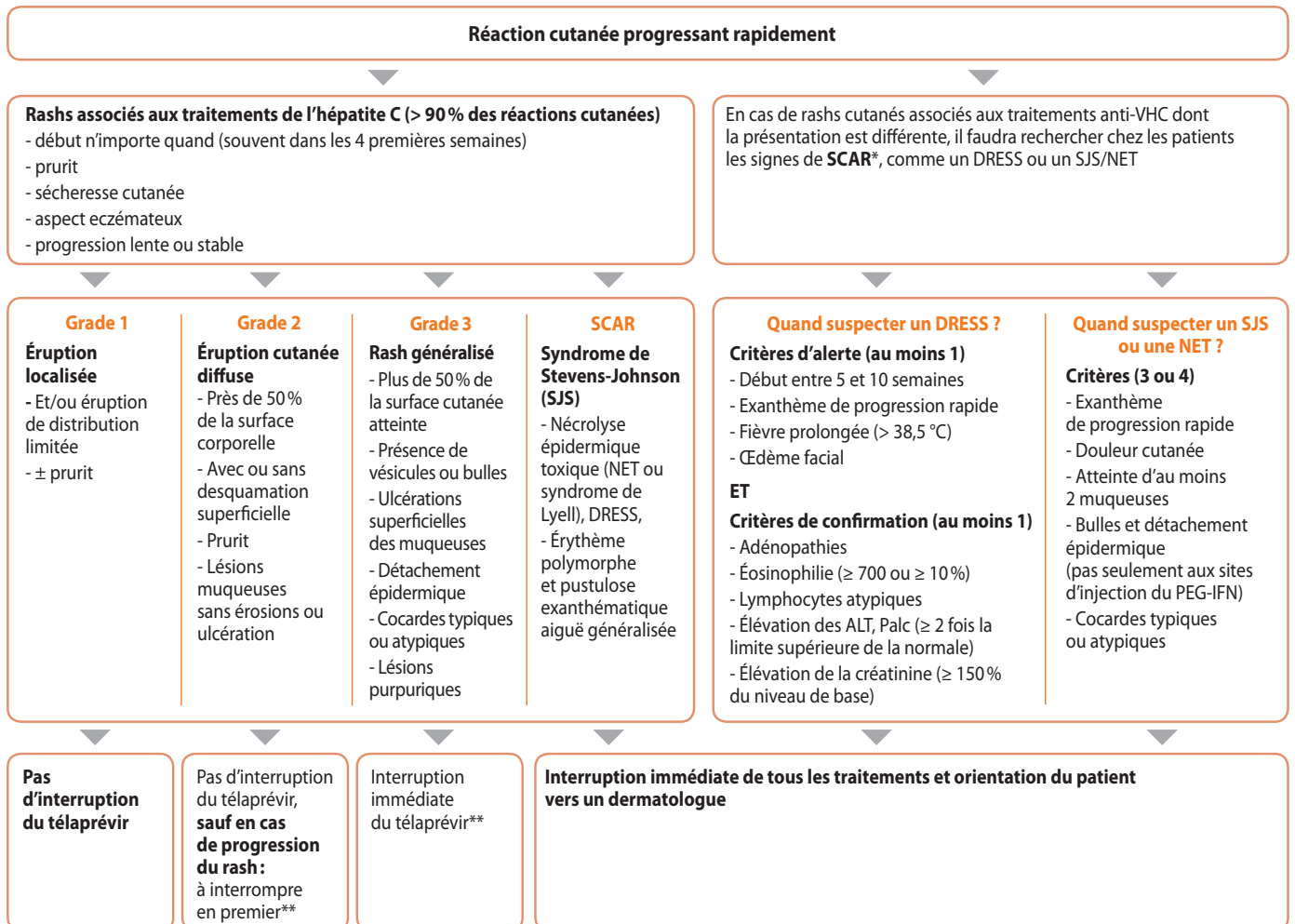
L'hépatologue qui instaure le traitement doit sensibiliser son patient aux risques cutanés. Il lui conseillera l'application précoce d'émollients pour lutter contre la sécheresse cutanée et l'emploi d'antihistaminiques de type 1 pour lutter contre le prurit. Il conseillera au patient de consulter en cas d'apparition de lésions cutanées et devra l'adresser au dermatologue pour des rashes plus étendus. La prise en charge d'un rash sous téléprévir dépend bien entendu de son extension et/ou de la présence de certains signes de gravité cutanés ou généraux, qui sont rappelés dans le **tableau**. **II**

**Conflit d'intérêts.** N. Dupin déclare avoir un conflit d'intérêts avec les laboratoires Janssen-Cilag en tant qu'expert, consultant et intervenant.

### Références bibliographiques

1. Cacoub P, Bourlière M, Lübke J et al. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: patient management in the era of direct-acting antiviral. *J Hepatol* 2012;56:455-63.
2. Montaudié H, Passeron T, Cardot-Leccia N, Sebbag N, Lacour JP. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms due to telaprevir. *Dermatology* 2010;221:303-5.

**Tableau.** Algorithme distinguant un rash au téléprévir d'une toxidermie grave menaçant le pronostic vital (SCAR) en cas de réaction cutanée progressant rapidement (*d'après [1]*).



\* SCAR : toxidermies graves menaçant le pronostic vital.

\*\* → envisager d'interrompre la ribavirine et/ou le PEG-IFN en l'absence d'amélioration dans les 7 jours qui suivent l'arrêt du téléprévir, ou plus tôt en cas d'aggravation du rash.