

**TRAITEMENT DE L'HEPATITE C : GESTION DES EFFETS
SECONDAIRES**

Marc BOURLIERE

Service d'Hépatogastroentérologie - Hôpital St Joseph - 26 boulevard de Louvain
13255 MARSEILLE Cedex 08

Le traitement de l'hépatite chronique C par la combinaison de l'interféron pégylé et de la ribavirine, permet d'obtenir environ 50 % d'éradication virale durable définie par un ARN du VHC indétectable par PCR, 6 mois après la fin du traitement. Ce traitement s'accompagne de nombreux effets secondaires qui entraînent fréquemment une diminution de la posologie voire un arrêt des traitements.

Dans les deux grands essais pivots de la bithérapie pégylée, une diminution de doses a été observée chez 33 à 42 % des patients et un arrêt des traitements chez 10 à 13 % des patients (1, 2, 3).

L'observance du traitement par interféron et/ou ribavirine étant un élément indispensable au succès thérapeutique (4, 5), il faut éviter les effets secondaires à l'origine des réductions ou des arrêts thérapeutiques surtout chez les patients ayant une réponse virologique précoce à la semaine 12. Ainsi dans les essais pivots, la possibilité de poursuivre le traitement à pleines doses chez les patients ayant une réponse virologique précoce permet d'espérer 75 % de réponse virologique prolongée contre 48 % chez les patients recevant moins de 80 % de la dose pour 80 % de la durée de traitement. Une réduction de dose ne permet d'obtenir que 67 % de réponse virologique prolongée et un arrêt thérapeutique prématuré, que 12 % de réponse virologique prolongée (2). Il est donc indispensable que les effets secondaires soient contrôlés, ou mieux, prévenus.

Observation

Madame S, âgée de 46 ans, est adressée pour la prise en charge de son hépatite chronique C découverte il y a deux mois au décours d'un bilan sanguin pour une assurance. On note comme facteurs de risque une transfusion il y a 19 ans et une toxicomanie intraveineuse, de courte durée, il y a 22 ans. L'interrogatoire retrouve comme seul antécédent médical un épisode de dépression traité brièvement pendant un an, au décours de son accouchement. Sa consommation d'alcool est de 40 g/j et elle consomme occasionnellement du cannabis. Sa situation familiale est stable et elle vient de débiter un nouveau travail de responsable marketing depuis 2 mois. L'examen clinique est normal. Son IMC est à 21,8 kg/m² (1m75, 67 kg). Son hépatite C est liée au génotype 1a et l'ARN VHC est à 1 250 000 UI/ml. Le bilan biologique montre un taux d'hémoglobine à 12 g/dl, des leucocytes à 5300/mm³, des plaquettes à 200 000/mm³, le TP est à 100% les ASAT sont à 40 UI/L, ALAT 75 UI/L, GGT 50 UI/L, phosphatases alcalines 90 UI/L, bilirubine totale 12 µmol/L. Le fibrotest est à 0,53 pour l'activité (A2) et 0,56 pour la fibrose (F2), sans discordance au niveau des paramètres biochimiques. L'élastométrie du foie montre une élasticité à 8 kPa avec un IQR à 1,2 et un taux de réussite à 95 %. L'échographie abdominale est normale. La patiente refuse a priori l'idée d'autres examens notamment de la ponction biopsie hépatique et elle est anxieuse vis-à-vis de son pronostic et d'un éventuel traitement.

Question 1 : Quelle est votre attitude thérapeutique ?

1. Début du traitement au décours de cette consultation
2. Décision du traitement après réalisation d'un bilan pré thérapeutique complémentaire
3. Décision de traitement après discussion des modalités thérapeutiques et des effets secondaires avec la patiente et son entourage familial
4. Décision de traitement après un avis psychiatrique.

Réponse : 2,3

L'initiation d'un traitement par interféron pégylé et ribavirine nécessite la réalisation d'un bilan pré-thérapeutique afin d'éliminer une autre maladie virale associée (VIH, VHB), une pathologie auto-immune, une dysthyroïdie, un diabète déséquilibré, une insuffisance rénale, une cardiopathie évolutive ou des troubles hématologiques. Chez les sujets de plus de 45 ans avec des antécédents d'hypertension artérielle, un fond d'œil est utile avant le traitement et aussi pendant le traitement surtout pendant les trois premiers mois compte tenu de la fréquence des rétinopathies dans cette population sous interféron (6).

Cette patiente est anxieuse et inquiète vis-à-vis de sa maladie et de son traitement. Débuter le traitement au décours de cette première consultation, sans discussion avec la patiente et son entourage, augmente le risque de survenue d'effets secondaires et de mauvaise adhérence au traitement. Les effets secondaires les plus fréquents de la bithérapie pégylée sont la fatigue, le syndrome pseudo grippal, les

troubles intestinaux (nausée, anorexie, perte de poids et diarrhée), les anomalies hématologiques (anémie, neutropénie et plus rarement thrombopénie), les manifestations dermatologiques (alopécie, dermatose, sécheresse cutanée et des muqueuses, prurit), les manifestations neuro-psychiques (irritabilité, insomnie, humeur labile, trouble de la concentration, asthénie sexuelle et dépression). Plus rarement sont observées des manifestations auto-immunes liées à la cryoglobulinémie ou des manifestations thyroïdiennes (hypo- ou hyperthyroïdie), des manifestations bactériennes, des manifestations pulmonaires (pneumonie interstitielle), des manifestations cardiaques (arythmie, insuffisance cardiaque congestive, angor) et des manifestations ophtalmologiques (rétinopathie, hémorragie rétinienne ou trouble de la vision) (6-9). La principale raison (> 75%) de non adhérence au traitement est la survenue de ces effets secondaires (4). La non adhérence au traitement sans effets secondaires notables est observée chez près d'un quart des patients qui arrêtent le traitement. Ceci montre la nécessité, avant traitement, d'éduquer le patient et son entourage sur la prévention et la gestion des effets secondaires comme le soulignent les recommandations des conférences de consensus (10).

La prise en charge des effets secondaires doit commencer avant la première prise de médicament. Avant de débiter un traitement, le patient et son entourage doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets secondaires et de leurs éventuelles conséquences sur la vie privée ou professionnelle. Il est important notamment de discuter de la date la plus propice de début de traitement en fonction de la vie affective ou professionnelle du patient. Il faut aussi déterminer avec le patient le meilleur moment de la semaine pour réaliser l'injection d'interféron en fonction de son activité et des effets secondaires attendus. Il faut lui conseiller, pendant le traitement, de maintenir une hydratation suffisante, une activité physique modérée, et d'encadrer l'injection d'interféron par la prise d'antipyrétiques ou d'analgésiques pour diminuer les effets secondaires. Il faut prévenir le patient et son entourage de l'asthénie sexuelle qui est fréquente et souvent douloureusement vécue. Compte tenu du risque élevé de survenue de troubles de l'humeur sous interféron, il faut informer le patient et son entourage des risques durant le traitement et lui apprendre, ainsi qu'à son entourage, à reconnaître les symptômes qui doivent l'alarmer. En cas d'antécédents de dépression, de troubles psychiatriques (notamment maniaco-dépressifs), d'antécédents familiaux de dépression ou de suicide ou de dépression active, il est nécessaire d'avoir un avis psychiatrique avant d'initier le traitement (11). En cas de dépression caractérisée au moment de l'initiation du traitement, il faut d'abord traiter la dépression et ne commencer la bithérapie que lorsque la dépression est contrôlée et sous surveillance étroite, à la recherche d'une rechute. Enfin l'observance au traitement est facilitée par une bonne compréhension des objectifs virologiques du traitement (réponse précoce à S4 à S12 et à S24) par le patient et son entourage.

Pendant le traitement, la prévention des complications nécessite d'abord une surveillance régulière avec au minimum une consultation médicale mensuelle et si possible une intervention parallèle par l'équipe soignante ou par des groupes de paroles de patients. Ainsi un suivi téléphonique des patients associé à

un traitement précoce et agressif des effets secondaires a montré son efficacité sur les arrêts de traitement et l'amélioration de la qualité de vie dans les 12 premières semaines de traitement (12). De même, une étude multicentrique française a montré l'impact des consultations infirmières sur l'observance des traitements avec une diminution des arrêts de traitement et une amélioration de la réponse virologique pendant les 24 premières semaines de traitement (13). Ces consultations médicales permettent d'évaluer l'efficacité virologique mais surtout la tolérance du traitement en dépistant précocement les troubles de l'humeur, les manifestations hématologiques, ainsi que les autres complications possibles.

Après réalisation du bilan pré-thérapeutique et discussion avec la patiente et son entourage, le traitement est différé de 10 mois. En septembre 2005, le traitement par interféron pégylé à la dose de 1,5µg/kg/sem. et ribavirine à la dose de 1000 mg/j est débuté. L'ARN du VHC le jour du début du traitement est à 990 000 UI/ml avec une méthode de PCR temps réel (Taqman). Après deux semaines de traitement l'hémoglobine est à 11g/dL. Après 4 semaines de traitement, la patiente est asthénique. Elle présente, malgré l'administration de paracétamol, des épisodes de fièvre au décours de l'injection, des myalgies et des arthralgies. Elle se plaint d'un prurit diffus et d'une sécheresse cutanée. Par ailleurs elle est irritable, anxieuse, et se plaint d'insomnie. Sur le plan biologique, les transaminases se sont normalisées, l'hémoglobine est à 10,1g/dL, les polynucléaires neutrophiles sont à 1200/mm³, les plaquettes à 130 000/mm³ et l'ARN VHC est à 1500 UI/mL (Taqman).

Question 2 : Quelle est votre attitude face aux effets secondaires ?

1. Vous les négligez
2. Vous les traitez de façon énergique
3. Vous diminuez la dose d'interféron et de ribavirine.

Réponse : 2

Les effets secondaires doivent être pris en compte et traités de façon énergique. Le syndrome pseudo-grippal est fréquent survenant chez près de 50 % des patients, il doit être prévenu et traité par le paracétamol, mais en cas d'inefficacité il faut avoir recours à l'ibuprofène ou beaucoup plus rarement à l'hydroxychloroquine (Plaquenil®). Les myalgies sévères surviennent chez près d'un tiers des patients. Elles peuvent être traitées par le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou plus rarement la quinine. Le prurit s'observe chez près d'un quart des patients sous ribavirine. Son traitement n'est pas facile et fait appel aux antihistaminiques tels que l'Aerius®, le Zyrtec® ou la Clarityne®. La sécheresse cutanée peut être prévenue et traitée par l'utilisation de crèmes hydratantes (savons surgras et crème type Dextryl®). L'insomnie source d'irritabilité et d'anxiété s'observe chez près d'un tiers des patients. Elle peut être traitée par l'alimemazine en gouttes (Théralène®) à petites doses. Il faut éviter

l'utilisation au long cours de zolpidem (Stilnox®), des benzodiazépines ou de zopiclone (Imovane®).
Devant une insomnie rebelle on peut utiliser des antidépresseurs comme la miansérine à faible dose.
Aux USA les troubles du sommeil sont parfois traités par le modafinil (Modiodal®).
Devant une anxiété simple on peut utiliser des benzodiazépines à demi-vie courte telle que l'alprazolam (Xanax®) ou l'oxazepam (Seresta®). Dans tous les cas, un avis spécialisé est recommandé en l'absence d'efficacité rapide de ces traitements.

Question 3 : Quelle est votre attitude face à l'anémie ?

1. Vous diminuez la dose de ribavirine.
2. Vous maintenez la dose de ribavirine et vous utilisez de l'érythropoïétine
3. Vous diminuez la ribavirine et vous utilisez de l'érythropoïétine.

Réponse : 2

L'anémie hémolytique est constante au cours du traitement par ribavirine avec une réduction du taux d'hémoglobine à moins de 10 g observée chez 10 % des patients traités 24 semaines et 15 % des patients traités 48 semaines (14). L'anémie est liée à la fois à l'hémolyse associée à la ribavirine mais aussi à la réduction de la réticulocytose compensatoire de cette anémie hémolytique par l'interféron (15). L'érythropoïétine recombinante réduit la diminution de l'hémoglobine au cours du traitement par Interféron pégylé associé à la ribavirine (16, 17), permettant ainsi une moindre diminution des posologies de ribavirine et une amélioration significative des items physiques et psychiques de qualité de vie (18). L'effet de l'utilisation de l'érythropoïétine de façon systématique sur la réponse virologique prolongée n'a pas été démontré dans le cadre d'une étude randomisée (19), cependant dans cette étude, l'utilisation d'érythropoïétine a permis d'augmenter la réponse virologique prolongée avec des doses plus fortes de ribavirine. Une autre étude pilote a démontré l'intérêt de l'érythropoïétine en association avec de fortes doses de ribavirine adaptées à la concentration sérique de ribavirine, sur la réponse virologique prolongée (20). Plusieurs études contrôlées sont en cours pour démontrer l'intérêt de l'utilisation de l'érythropoïétine en cas d'anémie sous ribavirine. Par ailleurs, une étude rétrospective a montré que le traitement de l'anémie ou de la neutropénie par les facteurs de croissance évite de diminuer l'efficacité virologique du traitement. En effet, chez 31 patients traités par bithérapie pégylée et par facteurs de croissance par comparaison pragmatique à des patients ne devant pas recevoir de facteurs de croissance (n = 101), les taux de réponse virologique en fin de traitement étaient de 61 % vs 57 % et les taux de réponses virologiques prolongées de 32 % vs 39 % non significativement différents dans les 2 groupes (21). La tolérance de l'érythropoïétine est bonne dans les études publiées. Le risque lié à son utilisation est celui des rares cas décrits d'aplasie médullaire avec anticorps anti-érythropoïétine qui justifie le maintien d'une surveillance régulière au moins mensuelle de ces patients (22). Une enquête récente conduite en France montre que 46 % des praticiens traitant l'hépatite C,

utilisent de l'érythropoïétine chez 9 % des patients (22). Cette étude montre cependant une grande disparité dans les modalités de mise en route et d'utilisation de l'érythropoïétine (23).

En l'absence d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'érythropoïétine dans cette indication, une réflexion a été engagée depuis plus d'un an par l'AFSSAPS. Celle-ci a abouti à l'élaboration d'un référentiel T2A validant l'utilisation jugée scientifiquement acceptable de l'érythropoïétine en cas d'anémie chez les patients infectés par le VHC et traités tout en rappelant le profil de risque problématique de ces agents et la nécessité d'effectuer un suivi particulier lors de leur utilisation.

On peut recommander l'utilisation de l'érythropoïétine chez les patients ayant une diminution inférieure à 10 g/dL d'hémoglobine ou éventuellement une cinétique suggérant pendant le premier mois de traitement une réduction de plus de 0,2 g/dL par semaine de l'hémoglobine. Compte tenu de l'engagement demandé aux différents laboratoires sur l'utilisation de ces molécules dans cette indication dans le cadre d'un protocole temporaire de traitement, seule une molécule, le Néorecormon® semble pouvoir être utilisée à ce jour. Le traitement est basé sur l'utilisation d'érythropoïétine (Néorecormon 30 000 unités sous-cutanées par semaine) de façon à maintenir une hémoglobine supérieure à 11,5 g/dL compatible avec un confort de vie acceptable, sans dépasser une hémoglobine supérieure à 12,5 g/dL. Les règles d'utilisation sont notées dans les Figures 1 et 2.

En dehors de l'anémie, le traitement par interféron pégylé et ribavirine s'accompagne souvent d'une neutropénie qui est inférieure à $700/\text{mm}^3$ chez 10 à 21 % des patients dans les études pivots (1, 2). Les facteurs de croissance leucocytaires et notamment le G-CSF permettent une restitution efficace des polynucléaires neutrophiles chez les patients traités pour leur hépatite chronique C (24-26). Dans l'enquête française sur les pratiques, 31 % des praticiens traitant des hépatites C utilisaient du G-CSF chez 4 % des patients (23). Les molécules utilisées étaient le filgrastin (Neupogen®) dans 61 % des cas, le lenograstin (Granocyte®) dans 30 % des cas et le pegfilgrastin (Neulasta®) dans 9 % des cas. Là encore on notait une grande disparité dans le seuil déclenchant la prescription (400 à $750/\text{mm}^3$) et dans les posologies et le rythme d'administration. On ne dispose pas de recommandations sur l'utilisation du G-CSF dans cette indication du fait de l'absence de données solides sur le rôle du G-CSF sur la réponse virologique prolongée et la diminution des infections. Le risque d'infection liée à la neutropénie est discuté dans la littérature. Trois études rétrospectives n'ont pas retrouvé ce risque (27-29). L'étude la plus récente montrait que l'infection n'était pas corrélée au nadir des neutrophiles ($<1000/\text{mm}^3$ ou $>750/\text{mm}^3$) ou avec l'importance de la chute sous traitement. A l'inverse une étude italienne a montré que les infections aiguës respiratoires étaient associées à la neutropénie et que l'interféron pégylé augmentait le risque d'infection non respiratoire indépendamment de la neutropénie. De plus les patients neutropéniques avec une cirrhose C décompensée, les transplantés hépatiques et les patients co-infectés sont plus susceptibles aux infections bactériennes. La place du traitement par G-CSF dans ces situations mérite d'être précisée. Dans l'attente de ces résultats et de façon pragmatique on peut recommander de débiter le traitement pour des taux de polynucléaires neutrophiles inférieurs à $500/\text{mm}^3$. La posologie doit être adaptée à la réponse thérapeutique. Nous utilisons habituellement le

Neupogen® 30 : 1 injection sous-cutanée hebdomadaire, permettant, dans plus de 2/3 des cas, une reconstitution satisfaisante ; en cas d'inefficacité, on peut augmenter à 1 injection hebdomadaire de Neupogen® 48 voire 2 injections hebdomadaires de Neupogen® 30.

Une thrombopénie sévère est observée plus rarement au cours des traitements par interféron pégylé dans les études pivots (3 à 4%). L'eltrombopag, un agoniste oral du récepteur de la thrombopoïétine, permettant de corriger la thrombopénie, est actuellement en phase de développement (30).

La patiente est traitée par Néorecormon 30 000 UI /semaine en sous cutanée. Après une semaine l'hémoglobine est à 10,8g/dL. Le traitement par interféron pégylé et ribavirine est poursuivi à la même dose. La patiente est traitée par ailleurs par ibuprofène qui permet d'améliorer le syndrome grippal et les myalgies. Sous Aérius®, le prurit diminue et devient supportable, la sécheresse cutanée disparaît sous Dexeryl®, l'insomnie se corrige rapidement sous Théraléne®. A la 12^{ème} semaine de traitement l'ARN du VHC est indétectable avec la méthode Taqman et la numération formule sanguine est normale. A la semaine 24, la patiente est triste, se plaint parfois d'idées noires. Elle a maigri de 5kg et présente parfois de la diarrhée. L'ARN du VHC est toujours indétectable, la biologie hépatique, la numération et le bilan thyroïdien sont normaux.

Question 4 : Quelle est votre attitude devant cette situation ?

1. Vous réduisez le traitement par interféron pégylé et ribavirine
2. Vous arrêtez le traitement par interféron pégylé et ribavirine
3. Vous introduisez un traitement par inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
4. Vous demandez un avis psychiatrique

Réponse : 3,4.

L'interféron entraîne de nombreuses manifestations neuropsychiques notamment des dépressions (31). Dans les études pivots, l'incidence des dépressions induites par l'interféron varie de 20 à 30 %. Ces dépressions sont parmi les causes les plus fréquentes à l'origine d'une réduction ou de l'arrêt du traitement par interféron et ribavirine (9, 32). De plus la dépression diminue fortement la qualité de vie des patients (33). Un score élevé de dépression à l'initiation du traitement et une forte dose de ribavirine prédisaient dans une étude la survenue de symptômes dépressifs modérés à sévères (34). Chez les patients atteints de cancer rénal ou de mélanome, les symptômes émotionnels et les troubles du sommeil à l'initiation du traitement ainsi que des facteurs de vulnérabilité comportementaux prédisent la sévérité des symptômes dépressifs après un mois de traitement par interféron (35). Par ailleurs dans une autre étude, la survenue d'une dépression diminuait la réponse virologique prolongée soulignant la nécessité d'identifier et de traiter précocement ces manifestations chez les patients VHC traités (36).

La dépression induite par l'interféron peut être efficacement traitée notamment par les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, paroxétine, sertraline, citalopram) (37, 38). Les

neuroleptiques à faible dose semblent particulièrement utiles en cas d'échec des inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine et en cas de dépression avec hypomanie (39). Dans tous les cas, le traitement anti-dépresseur doit être poursuivi après l'arrêt du traitement et diminué progressivement. La prise en charge conjointe avec le psychiatre est indispensable en cas de syndrome dépressif sévère. Par ailleurs, chez les patients substitués il faut être prudent avec l'utilisation de la paroxétine et du fluoxétine dont le métabolisme passe par le même cytochrome CYP450 2D6.

L'intérêt d'un traitement préemptif de la dépression par la paroxétine a été démontré dans une étude chez les patients porteurs d'un mélanome traités par interféron après 12 semaines de traitement (40). Dans une autre étude ouverte, un traitement préemptif par citalopram diminuait l'incidence des épisodes dépressifs sous interféron chez des patients ayant des manifestations psychiatriques préalables (41). A l'inverse une petite étude randomisée n'a pas montré d'effet bénéfique de la paroxétine sur la prévention des épisodes dépressifs sous bithérapie chez 33 patients (42). Par contre, dans cette étude la paroxétine était efficace sur la prise en charge de la dépression (42). Une étude randomisée actuellement en cours en France devrait prochainement répondre à cette question.

La perte de poids est fréquente et peut atteindre les 10 kg à 48 semaines de traitement. Elle est réversible en 6 mois à l'arrêt du traitement (43). Cette perte de poids peut être diminuée par l'utilisation de compléments protéiques. Les troubles du transit à type de diarrhées sont prévenus par l'utilisation de pansements digestifs.

Cette patiente a été traitée par paroxétine. Son syndrome dépressif a été contrôlé, elle a pu maintenir son traitement jusqu'à la semaine 48. La réponse virologique a été maintenue en fin de traitement et un an après l'arrêt du traitement. Le traitement par paroxétine a été arrêté 6 mois après la fin du traitement. En conclusion, les résultats virologiques du traitement par interféron et ribavirine au cours de l'hépatite C sont étroitement liés au dépistage et à la prise en charge précoce et active des effets secondaires directement liés aux traitements, permettant ainsi une optimisation de la réponse virologique prolongée. Les résultats préliminaires des nouveaux traitements (anti-protéases et anti-polymérase) laissent à penser que ces nouveaux traitements nécessiteront toujours l'utilisation concomitante d'une bithérapie pégylée et que la prévention et la gestion des effets secondaires des traitements auront toujours une place importante dans l'optimisation de la réponse virologique.

RÉFÉRENCES

1. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, 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. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, Jr., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
3. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140:346-55.
4. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1061-9.
5. Reddy KR, Shiffman ML, Morgan TR, Zeuzem S, Hadziyannis S, Hamzeh FM, et al. Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:124-9.
6. d'Alteroche L, Majzoub S, Lecuyer AI, Delplace MP, Bacq Y. Ophthalmologic side effects during alpha interferon therapy for viral hepatitis. *J Hepatol* 2006;44:56-61.
7. Borden EC, Parkinson DA. A perspective on the clinical effectiveness and tolerance of interferon alfa. *Semin Oncol* 1998;25 (suppl 1):3-8.
8. Dieperink E, Ho SB, Thuras P, Willenbring ML. A prospective study of neuropsychiatric symptoms associated with interferon alpha-2b and ribavirin therapy for patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 2003;44:104-12.
9. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36 (suppl 1):S237-S244.
10. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. *NIH Consens State Sci Statements* 2002;19:1-46.
11. Zdilar D, Franco-Bronson K, Buchler N, Locala JA, Younossi ZM. Hepatitis C interferon alfa and depression. *Hepatology* 2000;31:1207-11.
12. Flamm SL, Eshelman A, Lyons M, Levin A, Gordon S, Muir A, et al. Improved medication adherence with cognitive behavioral therapy in patients receiving pegylated alpha 2b (1,5 µg/kg/wk) and ribavirin (800-1400mg/d): results of a prospective randomized controlled multicenter trial (abstract). *Hepatology* 2002;36:311 A.
13. Funakoshi N, Salsé A, Ribard D, Boutet O, Hyrailles-Blanc V, Niang B, et al. Impact de l'éducation thérapeutique systématique par une infirmière sur l'efficacité du traitement par IFN PEG-2a et ribavirine chez les patients atteints d'hépatite chronique C. Résultats préliminaires après 24 semaines de traitement (Abstract). *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:A113.
14. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140:346-55.
15. De Franceschi L, Fattovich G, Turrini F, Ayi K, Brugnara C, Manzato F, et al. Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. *Hepatology* 2000;31:997-1004.
16. Afdhal NH. Role of epoetin alfa in maintaining ribavirin dose. *Gastroenterol Clin North Am* 2004;33:S25-35.
17. Gergely AE, Lafarge P, Fouchard-Hubert I, Lunel-Fabiani F. Treatment of ribavirin/interferon-induced anemia with erythropoietin in patients with hepatitis C. *Hepatology* 2002;35:1281-2.
18. Pockros PJ, Shiffman ML, Schiff ER, Sulkowski MS, Younossi Z, Dieterich DT, et al. Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. *Hepatology* 2004;40:1450-8.
19. Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology* 2007; 46: 371-9.

20. Lindahl K, Stahle L, Bruchfeld A, Schvarcz R. High-dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:275-9.
21. Lebray P, Nalpas B, Vallet-Pichard A, Broissand C, Sobesky R, Serpaggi J, et al. The impact of haematopoietic growth factors on the management of antiviral treatment in patients with hepatitis C virus. *Antivir Ther* 2005;10:769-76.
22. Stravitz RT, Chung H, Sterling RK, Luketic VA, Sanyal AJ, Price AS, et al. Antibody-mediated pure red cell aplasia due to epoetin alfa during antiviral therapy of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1415-9.
23. Thevenot T, Cadranet JF, Di Martino V, Pariente A, Causse X, Renou C, et al. A national French survey on the use of growth factors as adjuvant treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;45:377-83.
24. Gopal DV, Rabkin JM, Berk BS, Corless CL, Chou S, Olyaei A, et al. Treatment of progressive hepatitis C recurrence after liver transplantation with combination interferon plus ribavirin. *Liver Transpl* 2001;7:181-90.
25. Pardo M, Castillo I, Navas S, Carreno V. Treatment of chronic hepatitis C with cirrhosis with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor plus recombinant interferon-alpha. *J Med Virol* 1995;45:439-44.
26. Collantes RS, Younossi ZM. The use of growth factors to manage the hematologic side effects of PEG-interferon alfa and ribavirin. *J Clin Gastroenterol* 2005;39 (1 suppl):S9-S13.
27. Soza A, Everhart JE, Ghany MG, Doo E, Heller T, Promrat K, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:1273-9.
28. Renou C, Harafa A, Bouabdallah R, Demattei C, Cummins C, Rifflet H, et al. Severe neutropenia and post-hepatitis C cirrhosis treatment: is interferon dose adaptation at once necessary? *Am J Gastroenterol* 2002;97:1260-3.
29. Cooper CL, Al-Bedwawi S, Lee C, Garber G. Rate of infectious complications during interferon-base therapy for hepatitis C is not related to neutropenia. *Clin Infect Dis* 2006;42:1674-8.
30. McHutchison JG, Afdhal NH, Dusheiko G, Shiffman ML, Rodriguez-Torres M, Sigal S, et al. Eltrombopag, an oral platelet growth factor facilitates initiation of interferon therapy in subjects with HCV associated thrombocytopenia: results from a phase II placebo, controlled, double blind dose ranging study (abstract). *Hepatology* 2006;44 (suppl 1):692A-693A.
31. Younossi Z, Kallman J, Kincaid J. The effects of HCV infection and management on health-related quality of life. *Hepatology* 2007;45:806-16.
32. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998;339:1493-9.
33. Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, Miller AH. Neuropsychiatric adverse effects of interferon alpha: recognition and management. *CNS Drugs* 2005;19:105-23.
34. Raison CL, Borisov AS, Broadwell SD, Capuron L, Woolwine BJ, Jacobson IM, et al. Depression during pegylated interferon-alpha plus ribavirin therapy: prevalence and prediction. *J Clin Psychiatry* 2005;66:41-8.
35. Capuron L, Ravaut A, Miller AH, Dantzer R. Baseline mood and psycho-social characteristics of patients developing depressive symptoms during interleukine-2 and /or interferon-alpha cancer therapy. *Brain Behav Immunol* 2004;18:205-13.
36. Raison CL, Broadwell SD, Borisov AS, Manatunga AK, Capuron L, Woolwine BJ, et al. Depressive symptoms and viral clearance in patients receiving interferon-alpha and ribavirin for hepatitis C. *Brain Behav Immun* 2005;19:23-7.
37. Crone C, Gabriel GM. Comprehensive review of hepatitis C for psychiatrists: risks, screening, diagnosis, treatment, and interferon based therapy complications. *J Psychiatr Pract* 2003;9: 93-110.
38. Kraus MR, Schafer A, Csef H, Scheurlen M. Psychiatric side effects of pegylated interferon alfa-2b as compared to conventional interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2005;11:1769-74.
39. Castera L, Constant A, Henry C, Couzigou P. [Psychiatric disorders during treatment of chronic hepatitis C]. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:123-33.
40. Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med* 2001;344:961-6.

41. Schaefer M, Schwaiger M, Garkisch AS, Pich M, Hinzpeter A, Uebelhack R, et al. Prevention of interferon-alpha associated depression in psychiatric risk patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005;42:793-8.
42. Morasco BJ, Rifai MA, Loftis JM, Indest DW, Moles JK, Hauser P. A randomized trial of paroxetine to prevent interferon-alpha-induced depression in patients with hepatitis C. *J Affect Disord* 2007.
43. Seyam MS, Freshwater DA, O'Donnell K, Mutimer DJ. Weight loss during pegylated interferon and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2005;12:531-5.

Figure 1. Schéma d'administration de l'érythropoïétine : phase de correction

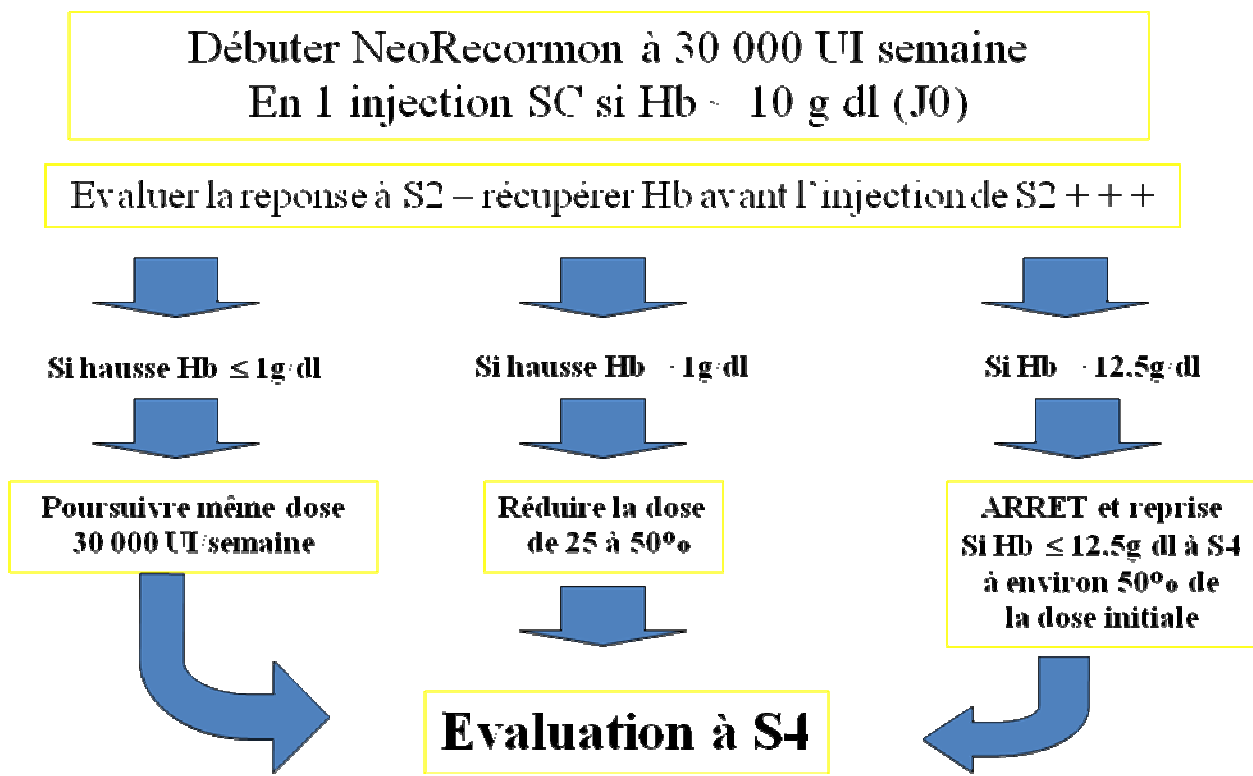


Figure 2. Schéma d'administration de l'érythropoïétine : phase de maintien

