

Tolérance et interactions médicamenteuses des traitements anti-VIH et anti-VHC

Intolerance to and/or drug interactions of anti-HIV and anti-HVC therapy

T. Galpérine *, C. Merle, P. de Truchis, L. Bernard, C. Perronne

Unité de maladies infectieuses, département de médecine aiguë spécialisée, Assistance-publique-Hôpitaux de Paris, hôpital universitaire Raymond-Poincaré, université de Versailles, 104, boulevard Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France

Reçu le 7 septembre 2004 ; accepté le 24 novembre 2004

Disponible sur internet le 16 mars 2005

Résumé

Le traitement de l'hépatite C chez les patients VIH recevant des antirétroviraux entraîne une prise en charge particulière du fait de fréquents problèmes d'intolérance et/ou d'interaction médicamenteuse. Des études récentes, dont trois essais thérapeutiques Ribavir, APRICOT, et ACTG A5671, permettent d'apporter des éléments de réponses sur le suivi de ces patients. Les effets secondaires sont relativement similaires entre les patients co-infectés VIH-VHC et les patients mono-infectés par le VHC. Leur fréquence est en revanche plus élevée chez les patients co-infectés VIH-VHC. Les problèmes de tolérance sont de façon non exhaustive à type de syndrome pseudogrippal (fièvre, myalgie, céphalée, arthralgie...), de troubles psychiatriques (irritabilité, syndrome dépressif grave...), de troubles endocriniens (dysthyroïdie, diabète...) d'anomalies hématologiques dominées par l'anémie et la leucopénie. En revanche, le pourcentage de lymphocyte T CD4 n'est pas modifié n'entraînant pas de risque d'infection opportuniste. Les interactions médicamenteuses entre le traitement antirétroviral et le traitement anti-VHC sont d'ordre pharmacodynamique. Elles concernent presque exclusivement l'association ribavirine et la classe des analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse. L'une des principales conséquences est l'apparition d'une toxicité mitochondriale à type d'hyperlactatémie et/ou de pancréatite parfois létale. Ainsi, certaines associations sont à éviter comme ddI + ribavirine et ddI + d4T + ribavirine. L'association d4T + ribavirine doit également être utilisée avec précaution.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Treating Hepatitis C among HIV patients under antiretroviral drug therapy requires a high degree of vigilance and continuous monitoring because of frequent problems with intolerance and/or drug interactions. Recent studies, including three therapeutic trials, on Ribavir, APRICOT, and ACTG A5671, have given some insights on following these patients up. The adverse effects are relatively similar in HCV-HIV-co-infected patients and patients infected by HCV only. Their frequency is, on the other hand, higher among HCV-HIV-Co-infected patients. The adverse effects are consistent, in a non-exhaustive way, with pseudo influenza-like symptoms, fever, myalgia, cephalgia, with psychiatric disorders (irritability, depression, etc.); endocrine disorders (thyroid dysfunction, diabetes...); and with hematological anomalies especially anemia and leucopenia. But the percentage of lymphocyte T CD4 is not modified, therefore there is no risk of opportunistic infection. Pharmacokinetic interactions between antiretroviral drugs and treatment for HCV infection including ribavirin plus interferon alpha (IFN-alpha) or pegylated IFN are described. They are almost exclusively due to the combination of ribavirin and of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. One of the principal consequences is the emergence of mitochondrial toxicity defined by the occurrence of hyperlactatemia, or acute pancreatitis). Thus, some combinations should be avoided such as ddI + ribavirin and ddI + d4T + ribavirin. The d4T + ribavirin combination must also be used with caution.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Co-Infection VIH-VHC ; Interactions médicamenteuses ; Tolérance médicamenteuse ; Toxicité mitochondriale

Keywords: HIV-HCV co-infection; Drug interactions; Intolerance to antiviral drugs; Mitochondrial toxicity

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : t.galperine@rpc.ap-hop-paris.fr (T. Galpérine).

1. Introduction

La prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est d'environ 30 % chez le patient infecté par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [1]. Comme chez l'immunocompétent, le traitement des patients co-infectés VIH-VHC repose sur l'association interféron (IFN) pégylé et ribavirine [1–4]. La tolérance et l'existence de possibles interactions médicamenteuses doivent être considérées dans la prise en charge de ces patients. En effet, elles peuvent se traduire par une modification de l'effet thérapeutique et/ou l'apparition d'effets indésirables.

2. Tolérance du traitement anti-VHC chez les patients traités pour le VIH

Les effets indésirables de la bithérapie IFN-ribavirine chez les patients co-infectés VIH-VHC recevant un traitement anti-rétroviral ne sont pas, dans l'ensemble, différents de ceux des patients mono-infectés par le VHC. Mais, à ces problèmes de tolérance, se surajoutent les effets secondaires des traitements antirétroviraux. Trois études confirmant la supériorité de l'association IFN pégylé et ribavirine sur la bithérapie IFN standard et ribavirine, apportent des données sur la tolérance. Il s'agit de l'essai Ribavic de l'Agence nationale de recherche sur le sida (ANRS) et les Laboratoires Schering-Plough qui compare la bithérapie standard à la bithérapie pégylée, de l'essai américain, multicentrique ACTG A5671 effectuant une comparaison de la bithérapie standard à la bithérapie pégylée avec deux stratégies d'escalade de doses de l'IFN et de la ribavirine et enfin d'une étude inter-

nationale réalisée par les Laboratoires Roche (APRICOT) comparant trois bras l'IFN pégylé seul, IFN pégylé-ribavirine et IFN non pégylé-ribavirine et [5–7]. Les effets secondaires sont sensiblement comparables dans les différents bras de traitements et sont dominés par des signes généraux à type d'asthénie, myalgie, céphalée, fièvre, perte de poids et arthralgie (Fig. 1). Ceux-ci ne sont pas toujours incompatibles avec la poursuite du traitement. En revanche, certaines intolérances potentiellement plus graves ont été rapportées. Nous les aborderons de façon non exhaustive.

Sur le plan biologique, les problèmes de tolérance sont marqués par une baisse fréquente de l'hémoglobine. Il s'agit de l'un des principaux effets secondaires de la ribavirine par un mécanisme d'hémolyse [8,9]. L'IFN peut également être responsable d'anémie par atteinte médullaire centrale. L'apparition d'anémie est plus fréquente chez les patients co-infectés VIH-VHC [10]. Afin de pallier cet effet secondaire, l'érythropoïétine recombinante a montré un intérêt dans différentes études chez des patients infectés par le VHC seul et co-infectés VIH-VHC [11]. Elle permettrait notamment de ne pas modifier les doses de ribavirine (importantes à conserver pour la réponse au traitement anti-VHC) tout en améliorant la tolérance. La conférence de consensus n'a pas retenu l'indication systématique de ce traitement lors de la survenue d'une anémie [3]. En effet, seule la diminution voire l'arrêt de la ribavirine sont recommandés de façon codifiée. Des études complémentaires semblent toutefois intéressantes à réaliser pour évaluer l'intérêt de cette molécule dans cette indication.

Comme chez l'immunocompétent, une neutropénie et/ou une thrombopénie peuvent apparaître sous IFN seul et en association avec la ribavirine. La baisse des polynucléaires neutrophiles et des plaquettes peut conduire à une diminution de

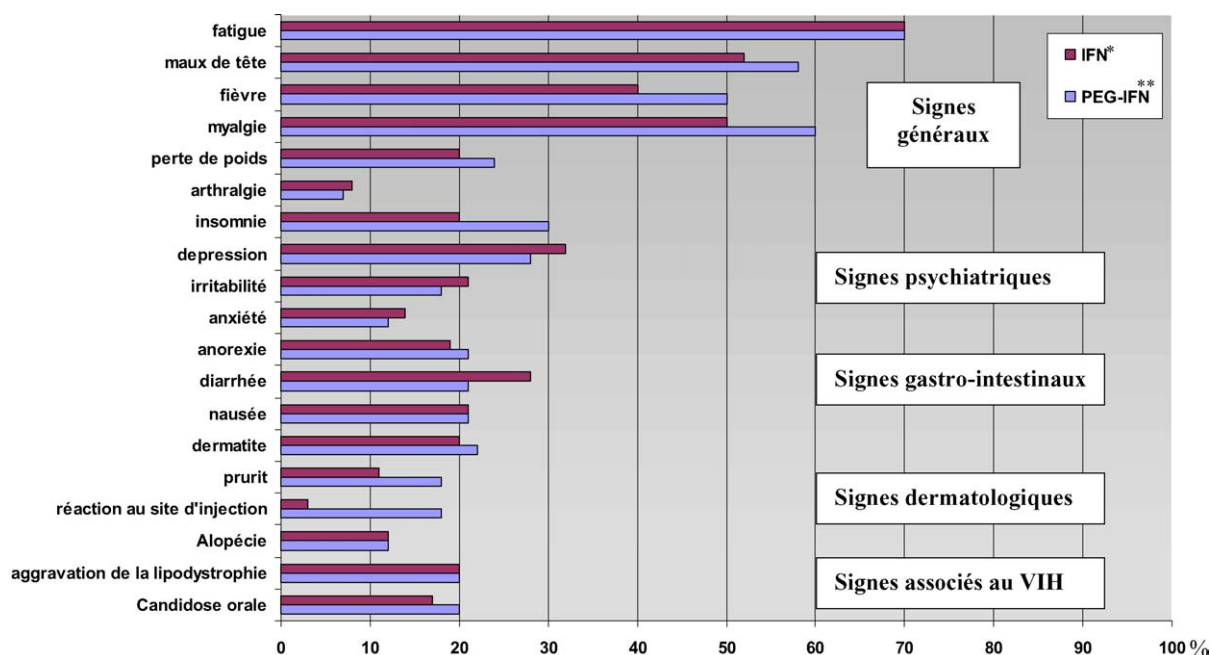


Fig. 1. Pourcentage d'effets indésirables dans l'étude Ribavic en fonction du bras de traitement : IFN-ribavirine ($n = 207$), PEG-IFN-ribavirine ($n = 205$).

Fig. 1. Percentage of adverse effects in the Ribavic study with the combination: IFN-ribavirine ($n = 207$), PEG-IFN-ribavirin ($n = 205$).

*IFN = Interféron α **PEG-IFN = Interféron Pégylé.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9282141>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9282141>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)