

M. Lagrange-Xélot
J.-M. Molina

Effets indésirables induits par les traitements antirétroviraux

Summary

Adverse effects of antiretroviral treatments

- The efficacy of antiretroviral drugs has improved the prognosis for infection by human immunodeficiency virus (HIV); it is nonetheless accompanied by toxicity specific to these agents.
- Adverse effects of these treatments are a major cause of poor compliance as well as of the cessation or change of treatment. Knowledge of these effects allows physicians to choose an individualized and effective treatment for each patient, one that is well tolerated and appropriate to the patient's sometimes complex medical history.
- Although some of these adverse effects can be life-threatening (drug eruptions with nevirapine and abacavir, pancreatitis with didanosine, or lactic acidosis with nucleoside analogs), most are reversible.
- Lipodystrophies, sometimes combining morphologic and metabolic disorders, are observed in some patients after several years of treatment and appear to increase cardiovascular risk. They are one of the major disadvantages of combined treatments.

Points essentiels

- L'amélioration du pronostic de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) grâce à l'efficacité des antirétroviraux s'accompagne d'une toxicité propre à ces traitements.
- Les effets indésirables induits par les traitements antirétroviraux représentent en effet une cause importante de mauvaise observance, d'arrêt ou de changement des traitements. Leur connaissance doit permettre au clinicien de choisir au mieux pour chaque patient une thérapeutique individualisée efficace, bien tolérée et adaptée à son histoire médicale parfois complexe.
- Si certains de ces effets indésirables peuvent mettre en jeu le pronostic vital (toxidermie avec la névirapine et l'abacavir, pancréatite avec la didanosine, acidose lactique avec les analogues nucléosidiques), la plupart sont réversibles.
- Les lipodystrophies, observées chez un certain nombre de patients après plusieurs années de traitement, associant parfois des troubles morphologiques et métaboliques, et qui semblent augmenter le risque cardiovasculaire, représentent aujourd'hui un des inconvénients majeurs des trithérapies.

Service des maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Saint-Louis, Paris (75)

Correspondance: M. Lagrange-Xélot, Service des maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude Vellefaux, 75475 Paris Cedex 10 marie.lagrange@sls.ap-hop-paris.fr

M. Lagrange-Xélot, J.-M. Molina
Presse Med 2005; 34: 1571-8
© 2005, Masson, Paris

L'utilisation généralisée, dans les pays développés, de traitements antirétroviraux (ARV) puissants, associant le plus souvent deux inhibiteurs nucléosidiques de la *reverse transcriptase* (INRT) et un inhibiteur non nucléosidique de la *reverse transcriptase* (INNRT) ou une antiprotéase (IP), ont permis, depuis 1996, une diminution considérable de la morbidité et de la mortalité liées à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)¹. Celle-ci s'apparente désormais à une maladie chronique, nécessitant un traitement au long cours. Dans ce contexte, la tolérance des ARV est devenue un enjeu majeur à plusieurs titres: l'allongement de la survie des patients infectés par le VIH et de la durée des traitements, l'arrivée de nouvelles molécules ont pour corollaire la constatation d'effets indésirables (EI) plus fréquents ou non constatés au début de l'épidémie; ces effets indésirables peu-

vent entraîner une diminution de l'observance thérapeutique, préjudiciable au contrôle de l'infection; ils peuvent aussi constituer un facteur ajouté de morbi-mortalité. Il importe donc de dépister précocement ces EI, voire, si possible de les prévenir, le rapport bénéfice/risque restant évidemment très en faveur du traitement antirétroviral.

Les EI des ARV sont très nombreux et variables selon les molécules utilisées. Nous avons choisi de ne discuter que les effets indésirables les plus fréquents ou ceux qui, de par leur gravité potentielle, nécessitent une attention particulière. Enfin, pour simplifier la présentation, nous avons rapporté ces EI selon leur date d'apparition après l'instauration du traitement ARV en séparant les EI précoces (survenant dans les jours ou les semaines suivant le début du traitement) des EI tardifs (survenant plusieurs mois ou années après le début du traitement).

Effets indésirables précoces

Ces EI surviennent de quelques jours à quelques semaines après le début du traitement. Ils nécessitent une attention particulière de la part du clinicien, qui devra fournir une explication détaillée à son patient sur leur risque de survenue en fonction du traitement prescrit. Le patient pourra dès lors les identifier rapidement et consulter son médecin, évitant ainsi tout arrêt inutile du traitement ou l'apparition d'EI graves.

Glossaire

ABC	abacavir
APV	amprénavir
ARV	antirétroviral
ASAT	aspartate aminotransférase
ATZ	atazanavir
AZT	zidovudine
ddi	didanosine
d4T	stavudine
EFV	éfavirenz
EI	effet indésirable
FTC	emtricitabine
HDL	lipoprotéine de haute densité
HSR	hypersensibilité
IDV	indinavir
INNRT	inhibiteur non nucléosidique de la <i>reverse transcriptase</i>
INRT	inhibiteur nucléosidique de la <i>reverse transcriptase</i>
IP	antiprotéase
LDL	lipoprotéine de basse densité
LPV	lopinavir
NFV	nelfinavir
NVP	névoparine
ProA	fosampremavir
RR	risque relatif
RTV	ritonavir
SQV	saquinavir
TDF	ténofovir
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
VLDL	lipoprotéine de très basse densité

ATTEINTE CUTANÉE

■ Éruption cutanée

Les molécules les plus impliquées dans la survenue de toxidermie sont les INNRT – névoparine (NVP), éfavirenz (EFV) – et l'abacavir (ABC), avec une prévalence des éruptions de grade 3-4 de 4,1 % pour la NVP et de 3,4 % pour l'EFV². L'éruption est érythémateuse, maculo-papuleuse, prurigineuse, confluite, avec atteinte préférentielle du tronc et des membres supérieurs. Elle survient généralement au cours des 6 premières semaines de traitement (délai médian de 16 jours). Des signes de gravité – fièvre, atteinte muqueuse, syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson – s'observent chez 0,5 % des patients sous NVP. Le risque d'éruption cutanée sous NVP est plus élevé chez les femmes (risque relatif [RR] = 8,3) et si le taux de CD4 est > 200/mm³ (RR = 3,8)³. Les corticoïdes et la cétirizine n'ont pas d'effet préventif sur la survenue de la toxidermie à la NVP⁴.

Une éruption cutanée peut aussi être observée sous IP (amprénavir-APV, atazanavir-ATZ en particulier).

En pratique, la NVP doit être évitée chez les femmes ayant un taux de CD4 élevé. Si un traitement par NVP est initié, il doit être débuté à la dose de 1 cp./j, avec passage à la pleine dose (2 cp./j) après 14 jours de traitement en l'absence de toxidermie ou d'hépatotoxicité. L'arrêt du traitement est impératif en cas de toxidermie ou d'atteinte hépatique, et toute reprise du traitement est prohibée. Le risque d'allergie croisée avec l'EFV est d'environ 50 %.

■ Hypersensibilité

Le syndrome d'hypersensibilité (HSR), décrit sous ABC (48 % des patients) et NVP (2,5 %), survient en général lors des 6 premières semaines de traitement (délai médian 11 jours), et peut se manifester par une fièvre, des frissons, des arthromyalgies, une éruption cutanée, des signes digestifs, une atteinte des voies aériennes supérieures et/ou inférieures (souvent confondue avec une pneumopathie), une cytolysé hépatique, voire une néphrite interstitielle aiguë. Le risque de décès est de 0,38 %⁵. Un phénotype HLA B5701 semble corrélé à l'HSR⁶, mais ce résultat demande à être confirmé⁷.

En pratique, toute suspicion d'HSR à l'ABC doit entraîner l'arrêt du traitement qui ne doit ensuite jamais être réintroduit (risque de décès). Le patient doit être revu cliniquement tous les 15 jours au cours des 6 premières semaines de traitement. Une carte résumant les signes d'HSR lui est remise en même temps que le traitement. L'association ABC et NVP est donc déconseillée. Enfin, on évitera de débiter en même temps ABC (ou NVP) et prophylaxie par cotrimoxazole, qui entraîne fréquemment une toxidermie chez les patients infectés par le VIH.

■ Nodules sous-cutanés

Lors de l'utilisation de l'enfuvirtide (un nouvel ARV utilisé par voie parentérale chez les patients ayant développé des résistances aux autres ARV), une réaction cutanée locale au site d'injection, surtout constatée en début de traitement, survient chez 97,6 % des patients : induration simple (94,4 %), nodules sous-cutanés (70,3 %), avec douleur modérée (51,7 %). Elle n'entraîne cependant l'arrêt du traitement que dans 3,3 % des cas⁸.

■ Autres

L>IDV (indinavir), par effet "*retinoid-like*", peut entraîner une atteinte des phanères (paronychie) et une sécheresse cutanée, réversibles à l'arrêt du traitement.

TOXICITÉ HÉMATOLOGIQUE

■ Anémie, neutropénie

Une anémie (< 7,9 g/L : 5 % des patients) et une neutropénie (< 750/mm³ : 17%), d'origine centrale, sont fréquemment observées sous AZT, seul (Rétrovir®) ou au sein d'une association prédéfinie (Combivir®, Trizivir®)⁹. L'anémie est aré générative et apparaît au cours des 6 premiers mois de traitement. Elle peut justifier le recours à des transfusions et dès lors entraîner l'arrêt du traitement. La neutropénie est favorisée par l'immunodépression avancée (41 % si le taux de CD4 est < 50/mm³). Une macrocytose, isolée ou associée à l'anémie, est fréquente sous AZT (jusqu'à 78 % des patients¹⁰). En pratique, on évitera l'AZT en cas d'anémie ou de neutropénie préexistante, ainsi

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9303002>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9303002>

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