

# Antirétroviraux

## Effets indésirables

Dr Agnès Certain

*Pharmacien*

*Hôpital Bichat-Claude Bernard*

***Mission ESTHER, Vientiane***

***14 mai 2008***

# Effets indésirables

## Fréquence élevée

- *liés aux médicaments*
- *liés au terrain  
(immunodépression liée au VIH)*

## Intriqués

- *aux autres traitements  
(infections opportunistes)*
- *aux pathologies  
spécifiques VIH  
(infections opportunistes)*



- **Au premier rang pour les malades...**
  - **Générateurs d'anxiété**
  - **Perte de confiance dans les traitements**
  - **Une des principaux facteurs de mauvaise observance du traitement ARV ...**
- **... donc une préoccupation centrale pour les médecins et soignants.**

# Effets indésirables









- **Digestifs** : gastro-intestinaux, pancréatiques, hépatiques
- **Dermatologiques** : (cutanés, phanères ...) + allergies
- **Hématologiques** : anémies, neutropénies, troubles de la coagulation
- **Neurologiques et psychiatriques**
- **Métaboliques et endocriniens**: lipodystrophies, diabète, hyperlipidémies
- **Cardiaques** : (HTA, troubles du rythme, IDM)
- **Rénaux**
- **Osseux**

# Effets indésirables

## Effets précoces

- Troubles digestifs
- Hépatites 
  - névirapine, en début de traitement
- Allergies graves 
  - **HSR abacavir**
  - Toxidermies
    - névirapine
    - efavirenz
- Hématologiques
  - Anémie, neutropénie

## Effets différés/chroniques

-  Troubles rénaux
-  Anomalies mitochondriales
  -  Neuropathies
-  Troubles métaboliques:
  -  Lipodystrophies
  -  Dyslipidémies
  -  Troubles cardiovasculaires
  -  Diabète
-  Troubles osseux

# Troubles digestifs

- Les plaintes les plus fréquentes
- Nausées, vomissements, ballonnements abdominaux, diarrhée, pancréatite (cytopathie mitochondriale)...
- Fréquentes intrications
- **Intensité et vécu très variables selon les patients: impact important sur observance !!**

# Troubles digestifs

## Nausées / vomissements

- Tous les ARV ( début +++)
- IP ++ (RTV)

## Ballonnements abdominaux

- IP ++ (RTV, IDV++)
- ddl / d4T

## Diarrhées

- ddl
- IP (NFV ++)

## Pancréatites

- ddl +
- d4T ++

# Troubles digestifs

- **Conduite à tenir**

- Rassurer le patient sur la durée limitée: pas d'arrêt nécessaire le plus souvent, traitement symptomatique
- Eviter les automédications (pansements gastriques, charbons+++ , anti H2)
- Recommander une bonne hygiène alimentaire
- Eviter la prescription d'IPP (oméprazole) avec ATV/r
- **Ne jamais associer ddl et d4T: augmentation risque de pancréatite**

# Perturbations hépatiques

- **Fréquentes**
- Imputation toujours délicate car intrication avec d'autres causes d'atteinte hépatique
  - hépatites virales ; aggravation par boissons alcoolisées
  - autres médicaments :
    - ARV : **stavudine** (*Zerit*®), **didanosine** (*Videx*®), **névirapine** (*Viramune*®), **efavirenz** (*Sustiva*®), **atazanavir** (*Reyataz*®)
    - **Autres** : rifampicine, isoniazide, kétoconazole...



# Perturbations hépatiques

## Conduite à tenir

- Si □ ASAT/ALAT :
  - ⇒ rechercher signes d'hypersensibilité (rash) et/ou signes de gravité (ictère, signes d'encéphalopathies hépatiques, élévation bilirubine conjuguée, chute taux prothrombine)
  - ⇒ ARRET
- Si □ ALAT asymptomatique :
  - ⇒ rechercher autres médicaments ou substances hépatotoxiques, infections virales aiguës VH A, B, C
  - ⇒ remplacer par ARV moins hépatotoxiques
- Si □ ASAT/ALAT chronique sans cause évidente
  - ⇒ suspecter syndrome métabolique (insulino-résistance) et/ou toxicité mitochondriale : EXPLORATION SPECIFIQUE
- Si co-infection VHB ou VHC
  - Possibilité d'hépatite de restauration immune
  - Si traitement anti-VHB (ténofovir, FTC ou 3TC)
    - ⇒ Suspecter leur possible activité à l'introduction ou lors du retrait, une résistance
    - ⇒ Rechercher une surinfection delta

# Effets dermatologiques

## Très fréquents

- Toxidermies : INNTI surtout : 20%
- Hypersensibilité retardée : abacavir (*Ziagen*®) (5-7%)
- Sécheresse cutanée : IP surtout
- Modifications de la couleur de peau, coloration et stries des ongles : AZT (*Rétrovir*®, *Combivir*) et FTC (*Emtriva*®, *Truvada*)
- Peau sèche et ongles cassants : Indinavir
- Autres : rash cutané (nelfinavir (*Viracept*®), (fos)amprénavir (*Telzir*®)), érythème ± prurit (lopinavir (*Kaletra*®))

# Toxidermie

## Fréquence

- INNTI
    - **Névirapine** (*Viramune*®) : **15 à 30%**
    - **efavirenz** (*Sustiva*®): **10%**
- ( Risque croisé de 10 à 30%)**

# Toxidermie

## Clinique

- Rash cutané maculo-papuleux généralisé
- Facteurs de gravité :
  - Signes généraux (fièvre > 40°)
  - Atteinte muqueuses (ORL, ophtalmo)
  - Décollement cutanée, bulles
  - Anomalies biologiques associées, notamment hyper-éosinophilie, granulopénie, atteinte hépatique, rénale.
- Menaçant le pronostic vital (→ SJ/Lyell)



## Toxidermie à l'éfavirenz (*Sustiva*®)

ESTHER Vientiane (EI ARV, AC)

14 mai 2008

13



Toxidermie à la névirapine (*Viramune*®)

ESTHER Vientiane (EI ARV, AC)

14 mai 2008

14



Toxidermie à la névirapine (*Viramune*®)

ESTHER Vientiane (EI ARV, AC)

14 mai 2008

15



**Lyell** : toxidermie à la névirapine (*Viramune*®)

ESTHER Vientiane (EI ARV, AC)

14 mai 2008

16



# Toxidermie

- **Syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell : très rare**
  - **névirapine** : sur 7,6% d'éruptions graves, nécessitant l'arrêt du médicament, 0,3% de syndrome de Lyell
  - **éfavirenz** : quelques cas décrits, éruptions cutanées graves (2%), nécessitant l'arrêt du médicament (1,7%)
  - cotrimoxazole < 0,01%

# Toxidermie (conduite à tenir)

- Préciser quel est le médicament en cause: **attention à l'initiation avec abacavir!! cotrimoxazole**

## Si névirapine imputée :

- Évaluer la gravité (recommandations Lao / MSF)
  - *Absence de signe de gravité; grade 1* : poursuite NVP
  - *Grade 1 à 2* : non progressif, pas d'atteinte muqueuse, ré-évaluation 2 semaines plus tard ;
    - => **si grade 3, switch à EFV**
  - *Grade 2-3* : si évolution et atteinte muqueuse: **ARRET NVP et CTX, avec maintien 7 jours bithérapie INTI**
    - => switch EFV ou IP
  - *Grade 4* : **ARRET NVP, ARV associés, CTX**
    - => IP

## Cas particulier : syndrome d'hypersensibilité (HSR) à l'abacavir

- abacavir présent dans *Ziagen*®,
- Réaction d'hypersensibilité chez 5-7% (pays du nord), < 1% (continent africain) des patients traités (↗ si une prise/j):
  - délai médian d'apparition : **11 j**, plus rare au delà de 6 semaines (< 4%)
  - Aggravation des symptômes si poursuite de traitement

# Symptômes cliniques de l'HSR

- Les 4 symptômes les plus fréquents :
  - Fièvre (78 %)
  - Éruption cutanée (66 %)
  - Malaise / fatigue (46 %)
  - Nausées / vomissements (46 %)
- Autres :
  - dyspnées/maux de gorge/toux ;
  - troubles ostéo-articulaires
- 92 % avec fièvre et/ou éruption cutanée
- 66 % avec fièvre + éruption cutanée
- 34 % n'ont pas d'éruption cutanée

## Cas particulier : syndrome d'hypersensibilité (HSR) à l'abacavir

- Etude Predict-1:
  - 48 à 61% des porteurs de l'allèle HLA-B\*5701 développeraient une HSR dans les 6 semaines après le début du traitement par ABC, comparés à 0-4% des patients non porteurs de l'allèle.
- Mars 2008 en France : modification des recommandations pour l'abacavir :
  - « Avant de débuter un traitement par abacavir, le dépistage de l'allèle HLA-B\*5701 doit être réalisé chez tout patient infecté par le VIH, quelle que soit l'origine ethnique
  - L'abacavir ne doit pas être utilisé chez les porteurs de l' HLA-B\*5701, à moins qu'aucune autre alternative thérapeutique ne soit disponible, compte-tenu des ATCD de traitement et des tests de résistance »

# Conduite à tenir en cas d'HSR

- Evaluation à J15
- Information du patient sur les signes et recommandations de consultation immédiate
- Diagnostic clinique à confirmer
- Décision d'arrêt ou de maintien
- **Si arrêt, patient informé et porteur d'une information explicite de contre indication de réintroduction**

# Effets hématologiques

## Principalement la zidovudine (Rétrovir®, Combivir®)

- **Anémie ++ (5-10% dans les 3 premiers mois)**
  - Installation sub-aiguë, le plus souvent dans les premiers mois de traitement,
  - Parfois très profonde,
  - Gravité liée à un défaut de surveillance clinique et biologique ; si grade 3/4 (Hb < 7,5g/dl) => d4T
- **Neutropénie**
  - Moins fréquente
  - Nécessitant rarement un changement du traitement

# Troubles neurosensoriels

## Principalement l'efavirenz (Sustiva®)

- Troubles du sommeil
  - Cauchemars
  - Vertiges
  - Troubles de l'équilibre
- } Début de Traitement
- **Troubles de l'humeur, dépression à long terme**
  - Conseil: prendre au coucher, le soir ( à adapter)
  - Adapter posologie en cas de surdosage
  - Attention si alcool, ou médicaments du SNC
  - A l'étude test génétique chromosomique



# Toxicité mitochondriale des INTI

- **déficit énergétique des cellules**
  - production de lactates toxiques
  - altération du fonctionnement de nombreux organes à l'origine de nombreux **symptômes** (fatigue, dyspnée, tachycardies, symptômes GI, douleurs et/ou crampes abdominales, etc)
  
- **toxicité différente selon les INTI :**  
**d4T > ddl > AZT > 3TC > ABC = TDF**

Birkus : Antimicrob Agent Chemother 2002 ;46 ;716-72

# Neuropathie périphérique

- Mécanisme d'action: cytopathie mitochondriale
- Avec ddl, d4T (10-30%) surtout
- Paresthésies
  - Crampes
  - Douleurs des membres inférieurs
  - Evolution lente
  - Arrêt précoce pour régression lente, et parfois incomplète
  - Attention au surdosage (40mgx2) !
- Conduite à tenir :
  - explorer autres causes de neuropathies périphériques, autres traitements (exemple INH),
  - dose d4T (30mgx2), quel que soit le poids ?
  - si grades OMS 2/3/4 => AZT si possible ;

# Atteinte rénale

- ***Tubulopathie*** : Ténofovir (Viread®, Truvada®, Atripla®)
  - tubulopathie interstitielle avec protéinurie modérée, hypophosphorémie, hypocalcémie.
  - Créatininémie avant et pendant le traitement ; protéinurie (1/mois la première année puis /3 mois) ; phosphorémie
- ***Lithiase*** : indinavir (surtout non boosté)
  - Colique néphrétique (diagnostic clinique) et néphropathie tubulo-interstitielle
  - Traitement symptomatique, faire boire beaucoup après chaque prise (500ml), acidification urines ; pas de boissons gazeuses

**Merci !**

Suite par Pr Willy Rozenbaum