



Effets indésirables des anti rétroviraux

Dr. Emna Elleuch Kammoun

Service des maladies infectieuses
CHU Hédi Chaker Sfax

09-01-2013



INTRODUCTION

- **Trithérapie = traitement le plus efficace actuellement**



INTRODUCTION


INTRODUCTION

- **Le profil de toxicité des ARV : variable**
 - **La classe thérapeutique**
 - **Au sein de la même classe**
- **2 types d'effets secondaires**

- **Interrogatoire, examen physique complet, exploration biologique et/ou radiologique**








Troubles digestifs

- Les plus fréquents
- Vomissement: tous les ARV (au début +++)
IP, névirapine, ddl, ABC
- Diarrhée: **IP** (Nelfinavir), ddl, Emtricitabine
- Pancréatite aigue : **IP**, **ddl**, d4T, névirapine, ABC


- Rassurer le patient , pas d'arrêt des ARV
- Traitement symptomatique
- **Ne jamais associer ddl et d4T :**
augmentation du risque de pancréatite
- Arrêt ddl si amylasémie $> 2N$





Toxicité mitochondriale

- **INTI**
- **d4T – ddl > AZT > TDF- 3TC/ FTC – ABC**
- **Acidose lactique: rare ; susceptibilité individuelle ?**
- **Hyperlactatémie: 0,5-1 / 100 patients années**
- **Physiopathologie : inhibition de l'ADN polymérase γ mitochondriale → diminution de la production d'ATP**
→ déviation du catabolisme glucidique vers l'acide lactique



Toxicité mitochondriale


■ Clinique

- mode aigu :

* hyper lactatémie symptomatique: (lactatémie > 2,5 mmol/l) : amaigrissement inexpliqué, asthénie, nausées, vomissements, douleur abdominale, crampes musculaires


* acidose lactique → acidose métabolique:

dyspnée, tachycardie, hypothermie, coma, lactatémie > 5 mmol/l → mise en jeu du pc vital



Toxicité mitochondriale

- **mode chronique : désordre spécifique d'organe**
(neuropathie, myopathie, pancréatite, lipo atrophie, tubulopathie)
- **fatigabilité musculaire, vieillissement accéléré**





Toxicité
mitochondriale

CAT

- Si acidose lactique sévère:
 - Hospitalisation
 - Arrêt du ou des INTI responsables
- **Contre indiquer l'association**
 - TDF-ddI
 - Ribavirine + ddI ou d4T





Toxicité hématologique

- **AZT**

Anémie macrocytaire centrale

Neutropénie centrale

- **3TC: myélotoxicité surtout si associé à AZT**

- **Indinavir**

Anémie hémolytique aigue



**Toxicité
hématologique**


CAT

→ Arrêt AZT si Hb < 7,5 g/dl

PNN < 750/mm³


→ Arrêt indinavir : si anémie hémolytique





Toxicité hépatique

- **Les anomalies du bilan hépatique sous ARV sont fréquentes**
- **Dans les premières semaines de traitement**
- **L'incidence d'anomalies sévères du BH: 2-18 %**
- **Souvent cytololyse +/- cholestase**
- **Facteurs prédisposant :**
 - **co-infection avec le VHC ou VHB**
 - **alcoolisme**




Toxicité hépatique

- sexe féminin
- âge
- ↗ précoce des CD4 après le traitement ARV

■ INNTI et IP

INNTI: névirapine* +++, efavirenz

IP: meilleure tolérance hépatique



Toxicité hépatique


- INTI: ABC*+++ , D4T, ddl

- Autres anomalies du BH:

Indinavir/r et Atazanavir/r → hyper BL

IP (Amprenavir), emtricitabine, 3TC → cholestase

* Par mécanisme immuno-allergique (fièvre, rash cutané)



**Toxicité
hépatique**

CAT

- **INNTI:**

- **Surveillance des transaminases**

- **Faire attention aux interactions médicamenteuses:**

Rifampicine, clarithromycine, IP

- **Contre indiquer l'efavirenz si IH sévère**

- **Hyper BL indinavir/r et atazanavir/r → pas de changement**

- **Névirapine, ABC + fièvre et rash cutané → arrêt**





Complications rénales

- Les ARV: peu fréquemment responsables d'anomalies rénales
- FDR de toxicité médicamenteuse: maladie rénale chronique préexistante
- **Ténofovir +++** : après des mois d'utilisation

Tubulopathie proximale (surtout si association à la ddl) : hypo Ph, hypoCa++, protéinurie et IR

Atteinte glomérulaire



Complications rénales

- ↘ filtration glomérulaire : IP

- Cristallurie : **Indinavir ++**

hématurie, colique néphrétique, lithiase rénale,
leucocyturie sans germes

- hyper uricémie: ddl, indinavir



**Complications
rénales**

CAT

- **Surveillance de la fonction rénale**
- **En cas de traitement par Indinavir**

Boissons $\geq 1,5$ à 2 l / j

Si coliques néphrétiques → arrêt



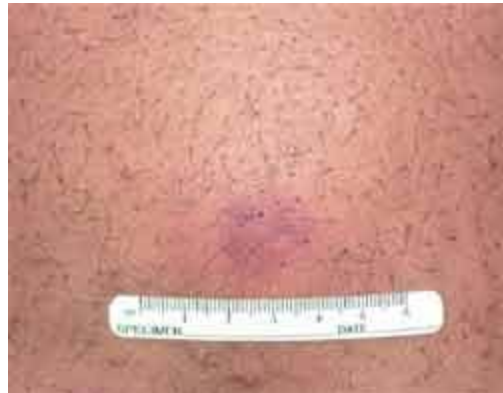
Manifestations cutanées

- Fréquentes
- Toxidermies : **INNTI** +++ (20 %)
- Sécheresse cutanée : **IP** +++ (**indinavir**)
- Hyperpigmentation de la peau (**AZT**), coloration et stries des ongles (**AZT, emtricitabine**)



Manifestations cutanées

- Rash discret : Nelfinavir, amprénavir, lopinavir, ritonavir
- Papules érythémateuses au site d'injection (Fuzeon®)



**Manifestations
cutanées**



Toxidermie à l'éfavirenz (*Sustiva*®)

**Manifestations
cutanées**



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

Manifestations cutanées

- Signes d'hypersensibilité à l'ABC : 4 - 8 %

- allèle HLA-B57*01

Ne prescrire l'ABC que chez les patients négatifs pour l'allèle HLA-B57*01



fatigabilité inhabituelle, crampes diffuses, céphalée

- signes respiratoires (dyspnée, laryngite, toux)

- signes digestifs

- éosinophilie, granulocytopénie





**Troubles
neurologiques
et musculaires**

- **Neuropathie périphérique : ddl, d4T, AZT, 3TC**
- **Atteinte neurologique centrale : efavirenz →
troubles neuropsychiques**
- **Atteinte musculaire : AZT**

CAT

- Traitement antalgique, anti depresseur, anti convulsivant : selon les cas

- Si efavirenz:

Vertiges, insomnies, cauchemars → poursuivre


Troubles psychotiques, dépression aigüe → Arrêt

- Si AZT:

Myalgies, ↑CPK → remplacer l'AZT








Troubles du
métabolisme
lipidique

- **Hyper TG: > 2 g/l (2,3 mmol/l)**
- **Hyper cholesterolemie:**
 - LDL cholestérol > 1,60 g/l (4,1 mmol/l) ou
 - HDL cholestérol < 0,35 g/l (0,9 mmol/l)
- **Tous les ARV, IP +++ (toxicité dépend des molécules)**
- **Ritonavir : effet hépatique direct sur la production du VLDL**



**Troubles du
métabolisme
lipidique**

- **Atazanavir, darunavir, saquinavir: moins de troubles lipidiques**
- **INNTI: efavirenz: ↗ TG , cholesterol**
nevirapine: ↗ cholesterol HDL
- **Inh CCR-5 et INI: pas ou peu d'effets métaboliques**

CAT

- **Diététique + exercice physique**
- **Modification du traitement ARV**
 - IP → IP (Atazanavir, darunavir, saquinavir), INI, inh CCR-5
 - IP → INNTI (nevirapine)
- **Traitement hypolipémiant
(fibrates, statines)**
 - hyperTG > 4 g/l : fibrate (lipanthyl®)
 - Hyper cholestérolémie: statine ++ (Elisor®)



- La lipodystrophie = complication fréquente
- Risque plus important d'inobservance
- INTI ⇔ IP
- Délai de survenue: qq mois, années
- Transformations morphologiques
- Âge +++ (redistribution centrale du tissu adipeux)
- Tableaux: lipohypertrophie (la plus fréquente),
lipoatrophie, coexistence des deux

**Anomalies de
la répartition
des graisses**

■ **la lipoatrophie: INTI
(d4T, AZT) > IP**

- **au niveau du visage
(aspect émahié
caractéristique, perte
des boules de Bichat),**

- **des fesses et des
membres avec
visualisations
anormales des veines**



**Anomalies de
la répartition
des graisses**

**■ la lipohypertrophie IP
+++**



- Tronc +++

**➔ du tissu adipeux
sous-cutané et/ou intra
abdominal**



**- ➔ du volume des seins,
du cou et de la région
cervicale (bosse de
bison)**

CAT

- **Évaluation de l'état nutritionnel et des habitudes alimentaires**
- **Activité physique régulière**
- **Evaluation du risque cardio-vasculaire**
- **Bilan lipidique et glucidique**
- **Modification du traitement ARV surtout si d4T ou AZT par INTI moins toxique ou autre classe**
- **Chirurgie esthétique**
- **Injection d'acide polylactique (New Fill®): lipoatrophie**



- **Le diabète: plus fréquent sous ARV/ population générale**
- **Résistance à l'insuline: 40% des patients**
- **Intolérance au glucose ou diabète type 2**
 - **Intolérance au glucose : $G^{mie} < 7\text{mmol/l}$**
 - **Diabète : $G^{mie} \geq 7\text{mmol/l}$ (1,26 g/l) ou $G^{mie} \geq 2\text{g/l}$ + signes évocateurs ou HGPO 75 $\geq 2\text{g/l}$**
- **Toutes les IP**

Incidence accrue de diabète: indinavir sur traitement antérieur pas d4T

CAT

- Règles hygiéno-diététiques
- Sevrage tabagique
- Changement d'ARV:

**Favoriser les IP à meilleur profil de tolérance
glucidique (atazanavir)**

**Inh de CCR-5 et INI: profil métabolique satisfaisant à
court terme**

- Traitement du diabète: métformine





Complications osseuses

- **Ostéoporose**

prévalence chez le VIH (3 -22 %)

Rôle du traitement ARV : IP +++

- **Ostéonécrose aseptique**

3 facteurs sont significativement associés

- **SIDA**

- **Nadir bas des CD4**

- **Durée d'exposition aux ARV**

CAT

- **Ostéoporose**
 - **Mesures diététiques**
 - **Corriger une carence en Ca++ et/ou en vit D**
 - **Traitement par biphosphonates (Actonel®)**



**Risques cardio
vasculaires et
métaboliques**

- **Les maladies CV * = 4^{ème} cause de décès des infectés par le VIH**
- **Le risque d'IDM > la population générale**
- **↗ du risque CV*:**
 - **Tabagisme et toxicomanie (cocaine)**
 - **Le VIH (athérosclérose)**

**Risques cardio
vasculaires et
métaboliques**

- ARV: INTI : ddl, ABC?

INNTI: pas de risque

IP: indinavir, lopinavir, fosamprénavir

→ risque d'IDM

Atazanavir, darunavir: pas de données

**Inh CCR-5
INI** } **Pas de données**

Risques cardio
vasculaires et
métaboliques

CAT

- **Évaluer les FDR CV* avant le traitement**
- **Règles hygiéno-diététiques**
- **Traitement de la dyslipidémie, HTA, diabète**
- **Sevrage tabagique**
- **Aspirine à faible dose si risque CV* élevé**

Récapitulation

- **Suivi clinique**
 - **Poids**
 - **TA**
 - **Recherche de signes de lipodystrophies**
 - **Recherche de troubles digestifs (IP +++)**

Si troubles persistant malgré les conseils diététiques et le traitement symptomatique → changer de classe

- Recherche de signes de malaise, amaigrissement, fatigue, HMG → chercher l'acidose lactique
- Recherche de douleur abdominale: pancréatite?
Hyperlactatémie ?
- Recherche de douleur des membres: toxicité musculaire ou une neuropathie
- Examiner les sites d'injection sous cutanés: enfuvirtide

- **Suivi biologique de tolérance / 3-4 mois**



MERCI POUR VOTRE ATTENTION