

Évaluation de la tolérance de l'association zidovudine-lamivudine-névirapine chez les patients VIH-1 au Centre hospitalier de Fann à Dakar

Evaluation of tolerance of zidovudine-lamivudine-nevirapine combination in HIV 1 patients in Fann Teaching Hospital in Dakar

L. Fortes Déguénonvo · S.A. Diop · M.M.M. Leye · M. Seydi · A.B. Dieng · H. Bentaleb · A. Diouf · N.A. Lakhe · D. Ka · V.M.P. Cisse · N.M. Dia Badiane · M.N. Manga · C.T. Ndour · M. Soumaré · B.M. Diop · P.S. Sow

Reçu le 2 avril 2013 ; accepté le 24 septembre 2013
© Société de pathologie exotique et Springer-Verlag France 2013

Résumé L'objectif de cette étude rétrospective était d'évaluer la tolérance de l'association de zidovudine, lamivudine et névirapine (AZT/3TC/NVP) chez les patients infectés par le VIH-1 suivis à la clinique des maladies infectieuses du CHNU de Fann du 2 janvier 2008 au 16 juin 2011. Sur les 70 patients inclus, 44 ont présenté au moins un effet indésirable soit 63 %. Ceux-ci étaient dominés par les troubles digestifs (15 cas soit 33 %) et neuropsychiques (14 cas soit 31 %). Les épigastralgies (20 %), les céphalées (20 %) et les arthralgies (13 %) étaient les plus fréquents. Un exanthème maculo-papuleux a été noté dans trois cas. Au cours du suivi, cinq patients ont présenté une anémie. Tous les patients ayant plus de six mois de suivi ont présenté un effet secondaire contre 29,7 % lorsque la durée de traitement était inférieure ou égale à six mois ($p=10^{-5}$). La plupart des effets secondaires dus à l'association AZT/3TC/NVP sont mineurs. L'évaluation de la tolérance clinique et biologique doit être maintenue durant tout le suivi.

Mots clés Sida · VIH-1 · Association AZT/3TC/NVP · Traitement · Tolérance · VIH-1 · Hôpital · Dakar · Sénégal · Afrique intertropicale

Abstract We conducted a study to evaluate the tolerance of the zidovudine (AZT), lamivudine (3TC) and nevirapine

(NVP) combination regimen in HIV-1 patients by a descriptive analytical retrospective study of all HIV-1 patients receiving AZT–3TC–NVP combination between 2008 and 2011. Seventy patients were included. Two thirds of the patients presented at least one side effect (44 cases). The digestive disorders (15 cases) and neuropsychiatric (14 cases) were the most frequent. Epigastralgia (20%), headaches (20%) and arthralgias (13%) were main side effects. A maculo-papular exanthema was noted in three cases. During the follow-up, five patients presented with anemia. No patient presented hepatic cytolysis due to NVP. All the patients followed for more than six months presented a side effect against 29.7% when the duration of treatment was equal to or less than 6 months ($p=10^{-5}$). Most of the side effects due to the association AZT/3TC/NVP are minor. The evaluation of the clinical and biological tolerance must be maintained during all the follow-up.

Keywords AIDS · HIV-1 · AZT/3TC/NVP combination · Treatment · Tolerance · HIV-1 · Hospital · Dakar · Senegal · Sub-Saharan Africa

Introduction

La trithérapie antirétrovirale a permis une réduction considérable de la mortalité et de la morbidité liée à l'infection à VIH. Cependant, même si l'efficacité immuno-virologique du traitement antirétroviral est essentielle, la tolérance, à court, moyen et long terme est également primordiale. En effet, l'une des principales causes d'arrêt de traitement est l'apparition d'effets secondaires. Parmi les protocoles recommandés par l'OMS, l'association zidovudine (AZT) / lamivudine (3TC) / névirapine (NVP) est une prescription

L. Fortes Déguénonvo (✉) · S.A. Diop · M. Seydi · A.B. Dieng · H. Bentaleb · A. Diouf · N.A. Lakhe · D. Ka · V.M.P. Cisse · N.M. Dia Badiane · M.N. Manga · C.T. Ndour · M. Soumaré · B.M. Diop · P.S. Sow
Service des maladies infectieuses et tropicales Ibrahima Diop Mar,
CHNU Fann, Dakar, Sénégal
e-mail : louisefortes@yahoo.fr

M.M.M. Leye
Institut de santé et développement (ISED),
Université Cheikh Anta Diop, Sénégal

fréquente et, au Sénégal, elle représente 38,3 % de l'ensemble des schémas thérapeutiques [3]. L'objectif de notre étude était d'évaluer la tolérance de cette trithérapie antirétrovirale utilisée en première ligne chez les patients infectés par le VIH-1.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique menée du 2 janvier 2008 au 16 juin 2011. Ont été inclus les patients VIH-1 suivis au Service des maladies infectieuses (SMI) du Centre hospitalier national universitaire de Fann traités par l'association AZT/3TC/NVP. Les dossiers incomplets, avec un suivi irrégulier ou une indisponibilité du bilan biologique, ont été exclus.

La tolérance était appréciée sur l'apparition ou non d'un effet indésirable (EI). Dans notre étude, il correspondait à tout signe clinique ou biologique constaté par le malade ou le médecin après l'initiation du traitement antirétroviral, sans autre étiologie évidente pour expliquer sa survenue et s'il était signalé dans la littérature comme étant possible avec ces médicaments (AZT/3TC/NVP).

Les signes cliniques, les données biologiques, les effets indésirables et les aspects évolutifs ont été recueillis à l'inclusion, au premier mois, puis tous les six mois. Les informations ont été collectées à partir des dossiers médicaux. Les patients ont été suivis durant un temps variable en fonction de leur date d'inclusion. Les données ont été saisies et analysées avec le logiciel Epi Info version 6.04 (OMS, CDC). Les facteurs associés pouvant influencer la tolérance ont été recherchés en utilisant le test du Chi carré ou le test exact de Fischer. Une valeur de $p \leq 0,05$ a été retenue comme seuil de significativité.

Résultats

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Durant la période d'étude, nous avons inclus 70 patients. L'âge moyen était $37 \pm 7,9$ ans. Le sex-ratio (F/M) était de 8,1. Les antécédents pathologiques étaient dominés par la candidose bucco-œsophagienne (26,4 %), la diarrhée chronique (18,4 %) et la tuberculose (16,1 %). Au début de l'étude, environ deux tiers des patients (60 %) étaient au stade 3 ou 4 de l'OMS.

Au plan paraclinique, le taux moyen de lymphocytes T CD4+ était de $226,5 \pm 138$ cellules/mm³ et 45 % des patients avaient un taux de CD4+ < 200/mm³. Le taux moyen d'hémoglobine était de $11,05 \pm 1,56$ g/dl et les polynucléaires neutrophiles (PNN) de $2592,06 \pm 1583$ cellules/mm³. Concernant, le bilan hépatique, les taux moyen des ASAT et

des ALAT étaient respectivement de $36,29 \pm 24,30$ UI/l et $24,01 \pm 14,18$ UI/l.

En plus des antirétroviraux, la majorité des patients (91,42 %) ont bénéficié d'autres traitements à visée prophylactique ou curative. Il s'agissait pour la plupart du cotrimoxazole (45,8 %), de l'amoxicilline (10,3 %), du fer (13,23 %) et du fluconazole (7,39 %).

Tolérance clinique et paraclinique

Sur les 70 patients, 44 ont présenté au moins un effet indésirable, soit 63 %. Nous avons enregistré 45 effets indésirables, ils étaient dominés par les troubles digestifs (15 cas soit 33 %) et neuropsychiques (14 cas soit 31 %). Les épigastralgies (20 %), les céphalées (20 %), les arthralgies (13 %) et l'anémie (11 %) étaient les principaux effets indésirables (Tableau 1). Trois patients ont présenté un exanthème maculo-papuleux. Tous les effets indésirables étaient de grade 1 ou 2. Aucun n'a nécessité un changement du traitement ou une hospitalisation. La majorité des effets indésirables (46,7 %) est survenue après six mois de traitement (Tableau 2).

Évolution des paramètres biologiques

Le taux moyen d'hémoglobine des patients est passé du début de l'étude (J0) au 24^e mois de traitement (M24) de $11,05 \pm 1,56$ g/dl à $12,69 \pm 0,97$ g/dl. Au cours du suivi, cinq patients ont présenté une anémie avec un taux à moins de 10 g/dl. Concernant le nombre moyen de PNN, il n'a pas

Tableau 1 Répartition des effets indésirables rencontrés chez les patients VIH-1 traités avec AZT-3TC-NVP suivis au service des maladies infectieuses du CHNU de Fann / *Distribution of the side effects seen in HIV-1 patients treated with AZT-3TC-NVP at the Infectious Diseases unit of the Fann Teaching Hospital.*

Effets indésirables	Effectif	%
Épigastralgie	9	20
Céphalées	9	20
Arthralgies	6	13
Anémie	5	11
Exanthème maculo-papuleux	3	7
Diarrhée	3	7
Vomissements	2	4
Insomnies	2	4
Vertiges	2	4
Myalgies	2	4
Nausées	1	2
Anorexie	1	2
Total	45	100

Tableau 2 Répartition des effets indésirables rencontrés chez les patients VIH-1 traités avec AZT-3TC-NVP selon le délai de survenue / *Distribution of the side effects by the deadline of arisen seen in HIV-1 patients treated with AZT-3TC-NVP.*

Effets indésirables	Délai de survenue			Total
	≤ 1 mois	1 – 6 mois	> 6 mois	
Digestifs	3	2	10	15
Neuropsychiques	3	7	4	14
Ostéo-articulaires	0	2	4	6
Hématologiques	0	4	1	5
Dermatologiques	0	3	0	3
Musculaires	0	0	2	2
Total	6	18	21	45

varié significativement de J0 à M24. Les taux de transaminases étaient normaux au cours du suivi ; aucun cas de cytololyse hépatique n'a été détecté. Le taux moyen de la créatinine était normal au début de l'étude (10,17±3,21 mg/l) et il est resté inchangé après 12 et 24 mois de traitement. Aucun patient n'a présenté de détérioration de la fonction rénale.

Facteurs associés à la survenue des effets indésirables

La survenue des effets indésirables n'était associée ni au sexe ($p = 0,11$), ni à l'âge ($p = 0,32$), ni au stade OMS ($p = 0,07$), ni au taux de lymphocytes TCD4+ à l'initiation du traitement ($p = 0,29$). Cependant, tous les patients ayant plus de six mois de suivi ont présenté un effet secondaire contre 29,7 % lorsque la durée de traitement était inférieure ou égale à six mois ($p=0,00001$).

Après une durée moyenne de suivi de 21±5 mois, seuls trois patients ont changé de traitement en raison d'un échec thérapeutique secondaire à une résistance à la névirapine.

Discussion

La gestion des effets indésirables est essentielle au cours du suivi, car ils peuvent altérer la qualité de vie des patients, être à l'origine de l'arrêt du traitement et, en cas d'effet secondaire de grade 4, engager le pronostic vital. Près de deux tiers des patients (63 %) ont présenté au moins un effet indésirable. Conformément aux données de la littérature [1], les atteintes digestives (33 %) et neuropsychiques (31 %) étaient les plus fréquentes. La zidovudine et la lamivudine sont incriminées dans la survenue des troubles digestifs. Les signes neuropsychiques étaient dominés par les céphalées (20 %) suivis des vertiges et de l'insomnie. Ils peuvent être secondaires aussi bien à la zidovudine qu'à la névirapine.

Dans notre série, trois patients sur les 70 (4,3 %) ont présenté un exanthème maculo-papuleux. La toxidermie est un effet secondaire commun à la plupart des médicaments mais dans ce contexte, la névirapine est la première molécule sus-

pectée. En effet, Pitche et al ont rapporté un taux de toxidermie attribuable à la névirapine de 13,86 % [4]. Il s'agissait de 13 cas d'exanthèmes maculo-papuleux et d'un cas de DRESS. Dans cette même étude, le sexe féminin et la charge virale $\geq 10\,000$ copies/ml avaient été identifiés comme étant des facteurs de risque associés à la survenue de toxidermie sous névirapine. Etant donné que les antihistaminiques et les corticoïdes n'ont aucun effet préventif [4], le patient doit être informé de cet effet secondaire car, en cas de formes sévères, il est nécessaire d'arrêter définitivement la névirapine.

Concernant, l'évolution des paramètres biologiques, les deux complications majeures à craindre sont la survenue d'une anémie arénergétique par érythroblastopénie liée à l'AZT [2] et d'une cytololyse hépatique secondaire à la NVP. Dans notre série, aucun cas d'hépatite n'a été observé. Cependant, cinq patients ont présenté une anémie au cours des six premiers mois qui n'a pas nécessité l'arrêt de l'AZT. Il faut signaler que l'étiologie de cette anémie est souvent multifactorielle : d'origine infectieuse, carencielle, médicamenteuse ou en rapport avec le virus lui-même. Par conséquent, son imputabilité à l'AZT est parfois difficile. Par exemple, l'administration concomitante du cotrimoxazole chez 45,8 % de nos patients était un facteur de confusion, étant donné que cette molécule a aussi une toxicité hématologique.

La répartition des effets secondaires en fonction du délai de survenue montre que les effets secondaires peuvent survenir à tout moment du suivi mais la durée du traitement influençait logiquement la survenue d'EI ($p<0,05$).

Conclusion

La trithérapie AZT/3TC/NVP est une association présentant des effets secondaires multiples et variés, mais mineurs. L'examen dermatologique, le bilan hématologique et hépatique sont les éléments clés de l'évaluation de la tolérance de cette association.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Ahmed AA, Katlama C, Ghosn J, et al (2007). Evaluation du traitement de l'observance antirétrovirale au sein d'une cohorte de 200 patientes à Djibouti. *East Mediterr Health J* 13(6):1286–97
2. Gelmon K, Montaner JS, Fanning M, et al (1989). Nature, time course and dose dependence of zidovudine-related side effects: results from the Multicenter Canadian Azidothymidine Trial. *AIDS* (9):555–61
3. Ministère de la santé et de la prévention médicale/Division de lutte contre le sida et les IST/Sénégal (2009) Rapport annuel d'activités 2008.
4. Pitche P, Drobacheff-Thiebaut C, Gavignet B, et al (2005). Toxidermie à la névirapine: Étude des facteurs de risque chez 101 malades infectés par le VIH. *Ann Dermatol Vénéréol* 132(12Pt1):970