

Effets indésirables des thérapies antirétrovirales observés chez les patients infectés par le VIH à Cotonou, Bénin

Underirable effect of antiretroviral drugs in patients infected with HIV at Cotonou Benin

Zannou D M⁽¹⁾, Hounghè F⁽¹⁾, Acapko J⁽²⁾, Adé G⁽¹⁾, Gougounou A⁽²⁾, Akondé A⁽²⁾

1. Clinique Universitaire de Médecine Interne, Centre National Hospitalier et Universitaire-HKM, Cotonou (Bénin) ; 2. Centre de traitement ambulatoire, Centre National Hospitalier et Universitaire-HKM, Cotonou (Bénin)

Correspondance : Zannou Djimon Marcel, Médecin Interniste, 01 BP 2763 Cotonou, Clinique Universitaire de Médecine Interne, Centre National Hospitalier et Universitaire-HKM, Cotonou (Bénin) Téléphone : +229 90 93 45 68, Fax : +229 21 37 46 78, email : djmzannou@yahoo.fr

RESUME

Objectif : évaluer la tolérance du traitement antirétroviral (ARV) chez les patients traités à Cotonou pour l'amélioration de la qualité de leur suivi.

Méthodes : étude rétrospective concernant les patients VIH+ d'âge ≥ 15 ans, traités par les ARV entre février 2002 et janvier 2004 qui ont répondu à au moins un rendez-vous de suivi. Les effets indésirables (EI) signalés par le malade ou constatés par le médecin ont été analysés.

Résultats : Sur 130 patients sélectionnés, 62,3% recevaient une trithérapie ARV avec inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse et 37,7% une trithérapie avec inhibiteur de protéase. 75,4% ont présenté au moins un EI. L'EI a été grave dans 6 cas (4,6%). La fréquence des EI était significativement différente selon les médicaments utilisés. Les troubles fréquents étaient neurosensoriels (64,6%), digestifs (34,6%) et dermatologiques (14,6%). 2/3 des patients ont présenté les EI dans les 15 premiers jours du traitement. Les patients ont été compliants. Un seul a arrêté le traitement de son propre chef. **Conclusion :** la fréquence et la nature des EI observés prédisposent les patients à une rupture d'observance. Leur suivi doit donc comporter une éducation et une surveillance orientées par le profil des EI identifiés.

Mots clés : Effets indésirables, antirétroviraux, VIH

ABSTRACT

Objectives: Evaluate the tolerance of highly active antiretroviral therapy (HAART) on PLWHA treated in Cotonou to improve the quality of their follow up.

Methods : Retrospective study among PLWHA aged ≥ 15 years, treated by HAART during the period February 2002 – January 2004 and who respond to one or more consultation of follow up. Adverse effects (AE) revealed by patients or noticed by the physician are analyzed.

Results: The study on 130 PLWHA, revealed 62,3% receiving HAART with nonnucleoside reverse transcription inhibitor and 37,7% with protease inhibitor. 75,4% presented one or more AE. Those AE were severe for 4,6% (6 patients). The frequency of AE was significantly different by drugs used. The most common events were neurosensorial (64,6%), digestive (34,6%) and dermatologic (14,6%). 2/3 of PLWHA presented AE within the first fifteen days of treatment. The patients were compliant. Only one patient stopped voluntary the treatment.

Conclusion: the frequency and the type of AE occurred predispose patients to the non observance. Their follow up must therefore include education and surveillance guided by the profile of AE identified.

Key words: adverse effects, antiretroviral therapy, HIV

INTRODUCTION

Les multithérapies antirétrovirales (ARV) ont considérablement amélioré le pronostic de l'infection à VIH. Parallèlement à l'augmentation de la durée de vie des malades et à la diminution de la morbidité, des effets indésirables plus ou moins graves apparaissent. Ces effets indésirables hypothèquent lourdement la qualité de vie des malades et compromettent leur santé. Ils provoquent le découragement des patients et nuisent à l'observance du traitement

[1]. Dans les pays occidentaux, ces évènements sont bien documentés [2]. Ce n'est pas le cas en l'Afrique où l'utilisation des antirétroviraux est plus récente. Au Bénin, les antirétroviraux sont utilisés depuis 2002. Le bénéfice de ce traitement s'est traduit par une amélioration clinique et immunologique [3]. Le maintien de ce bénéfice est conditionné par une bonne observance du traitement. Les effets indésirables peuvent être des facteurs déterminant de la non-observance s'ils sont gênants ou graves. Il est

donc essentiel d'évaluer la tolérance aux ARV chez les patients traités à Cotonou afin d'identifier les nouveaux besoins des malades dans le cadre d'une prise en charge globale. Nos objectifs sont de déterminer la fréquence de survenue des effets indésirables, leur type et leur gravité, identifier les médicaments antirétroviraux auxquels ces effets sont imputables, déterminer le comportement des patients face à ces effets indésirables et décrire la prise en charge faite à ces effets indésirables.

PATIENTS ET METHODES

L'étude était menée dans le service de Médecine Interne du Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert K Maga (CNHU-HKM) de Cotonou. Elle était rétrospective de type descriptif et analytique couvrant la période de février 2002 à janvier 2004. La population d'étude était l'ensemble des patients de plus de 15 ans infectés par le VIH, traités par les ARV au cours de la période définie et qui avaient répondu à au moins un rendez-vous de suivi après l'initiation du traitement. Chaque malade devant recevoir un traitement antirétroviral dans le service avait un dossier médical spécifique. Ce dossier comportait une partie pour l'initiation du traitement et des fiches de suivi. Après la première prescription d'antirétroviraux, les malades étaient revus à J14, J30, J120 et enfin tous les 4 mois. A chaque consultation de contrôle, un interrogatoire et un examen physique minutieux permettaient de relever les événements cliniques en précisant celles en rapport avec les effets indésirables des médicaments. Les examens systématiquement prescrits aux patients comportaient la numération formule sanguine (NFS), la numération des lymphocytes CD4, le dosage sanguin du glucose, de créatinine, de cholestérol, des triglycérides et des transaminases. La majorité des patients ne faisaient pas ces examens qui étaient à leur charge. Pour cette raison, l'étude s'était limitée aux effets indésirables cliniques. Nous avons désigné par effet indésirable, l'ensemble des symptômes signalés par le malade ou constatés par le médecin et qui étaient liés à la prise des ARV. Un signe était considéré comme effet secondaire d'un médicament s'il apparaissait chez le patient après l'initiation du traitement, qu'il n'y avait pas une autre étiologie évidente pour expliquer sa survenue et s'il était signalé dans la littérature comme étant possible avec ce médicament [4,5,6]. Un effet indésirable a été considéré comme grave, s'il avait entraîné une hospitalisation ou l'avait prolongé ou s'il avait engagé le pronostic vital, laissé des séquelles ou entraîné le décès du patient.

La collecte des données était effectuée en dépouillant les dossiers des malades. La variable dépendante était la survenue d'effets indésirables. Les variables indépendantes

étaient le sexe, l'âge du patient au moment de la mise sous traitement antirétroviral, ses antécédents (alcoolisme, tabagisme, hépatite, diabète, dépression, l'insuffisance rénale), l'indice de Karnofsky, le taux de CD4 et la catégorie clinique CDC au moment de la mise sous traitement, le traitement antirétroviral reçu, le moment de survenue de l'effet indésirable, les organes concernés et l'arrêt ou non du traitement antirétroviral pour cause d'effet indésirable. L'analyse des données était faite à l'aide du logiciel Epi info 6.0.fr et du logiciel SPSS 10.0. Le test statistique de Chi 2 était utilisé pour faire la comparaison des proportions avec un seuil de significativité inférieur ou égal à 5%.

RESULTATS

Caractéristiques générales des patients

Au dépouillement des dossiers, 132 patients étaient sous traitement antirétroviral dans le service dont 2 n'avaient encore eu aucun contrôle clinique. L'échantillon étudié était donc constitué de 130 patients répondant aux critères de sélection répartis en 55,4% d'hommes et 44,6% de femmes. Des 130 patients, 56,9% étaient âgés de moins de 41 ans. Il n'existait aucun antécédent médical dans 52,3% des cas. Un antécédent d'alcoolisme et d'hépatite était noté respectivement chez 17,7% et 16,2% des patients. Les autres antécédents relevés étaient le tabagisme 6,2%, le diabète 3,1%, la dépression 2,3% et l'insuffisance rénale 0,8%. Avant le traitement, 83,1% des patients avaient un bon indice de Karnofsky (supérieur ou égal à 80%), 96,2% étaient symptomatiques et classés en catégorie B (59,2%) ou C (37%); 53,1% avaient un taux de lymphocyte CD4 inférieur à 100/mm³, 33,1% entre 100 et 199/mm³ et 13,8% un taux \geq 200/mm³. La trithérapie ARV prescrite comportait un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) chez 81 patients (62,3%) et un inhibiteur de la protéase (IP) chez 49 patients (37,7%). Chez les 81 patients utilisant un INNTI, il s'agissait de l'Efavirenz dans 95% cas (77 patients). Un patient avait arrêté son traitement pour raison d'effets indésirables.

Fréquence des effets indésirables

Sur les 130 patients, 98 (75,4%) avaient présenté au moins un effet indésirable. L'effet était grave dans 6 cas (4,6%). La fréquence des effets indésirables était la même chez les hommes (76%) et chez les femmes (75%). Il en était de même quelle que soit la tranche d'âge ($p = 0,69$), les antécédents ($p = 0,29$), la catégorie clinique des patients ($p = 0,24$), l'indice de Karnofsky ($p = 0,40$) et le taux de CD4 à l'initiation du traitement ($p = 0,98$). La fréquence des effets indésirables selon les médicaments ARV utilisés est présentée dans le tableau I.

Manifestations cliniques des effets indésirables et médicaments en cause

La répartition des troubles cliniques observés est présentée dans le graphique n°1. Les symptômes étaient survenus dans les 15 premiers jours (J15) du traitement chez 63,8% des patients, dans le premier mois (M1) chez 26,2%, au quatrième mois (M4) chez 10%, au huitième mois (M8) chez 10%, à 1 an (M12) chez 6,9% et au-delà de 1an chez 6,2%. Les principaux effets indésirables, leur fréquence selon le moment de survenue et les médicaments incriminés sont récapitulés dans le tableau II.

Prise en charge des effets indésirables et leur évolution

Chez les 98 patients ayant présenté des effets indésirables, la prise en charge des troubles cliniques notés avait consisté à donner des conseils (78 patients ; 79,6%), à faire un traitement symptomatique (21 patients ; 21,4%), à changer de molécules d'ARV (14 patients ; 14,3%), ou à interrompre le traitement (8 patients ; 8,2%). Suite à la prise en charge offerte, l'évolution des troubles était favorable chez 84 patients (85,7% des cas). Le suivi avait continué dans 11 cas. Le décès était survenu dans 3 cas sur 6 déclarés graves.

DISCUSSION

Notre étude a fait le bilan des plaintes dominantes des patients et des observations des médecins suite aux traitements ARV. Certains effets indésirables ont pu passer inaperçus du fait de la nature rétrospective de l'étude. Il n'est pas non plus possible de rendre compte des complications à long terme des ARV telle que la lipodystrophie. Celle-ci est décrite actuellement dans les pays occidentaux comme l'effet indésirable le plus gênant [7,8]. Notre étude fournit toutefois des éléments d'orientation pour guider l'action des jeunes prescripteurs dans un contexte africain de travail.

Chez les 130 patients suivis en deux ans, la fréquence de survenue des effets indésirables était de 75,4%. La fréquence des effets indésirables était significativement différente selon les médicaments utilisés ($p < 0,001$). Les variables sexe, âge, antécédent, indice de Karnofsky, catégorie CDC, taux de CD4 n'étaient pas associées à la survenue des troubles observés. Dans la majorité des cas, les effets indésirables étaient observés en début de traitement et étaient transitoires. Le moment de survenue était très variable selon la nature des manifestations. Les troubles neurosensoriels étaient les plus fréquents (64,6% des patients), suivis des effets digestifs (34,6%) et dermatologiques (14,6%). Ces résultats concordent avec ceux de Chiffolleau en France [2]. La fréquence des troubles neuropsychiques au Bénin peut s'expliquer par l'utilisation de l'Éfavirenz dans la trithérapie ARV de première

intention conformément aux directives nationales. Parmi les effets neurosensoriels, l'ébriété était observée en début de traitement (les 15 premiers jours) tandis que les neuropathies périphériques apparaissaient beaucoup plus tardivement à partir du M4 avec un effectif croissant de cas dans le temps. Dans d'autres publications, c'est les troubles gastro-intestinaux qui prédominent [9, 15]. Ils étaient observés chez 61,1% des patients à Tunis [9]. La nature des troubles digestifs observés peut perturber l'appétit chez les patients et compromettre leur état nutritionnel et l'observance du traitement. Les troubles digestifs méritent donc une attention particulière au cours du suivi des patients.

La non disponibilité des transaminases ne permet pas d'apprécier la fréquence exacte des atteintes hépatiques. L'hépatite était manifeste dans 4 cas et observés entre M1 et M4. L'origine iatrogène de l'atteinte hépatique observée au cours des traitements ARV ne pouvait être affirmée dans notre condition de travail. En effet, une atteinte virale aiguë ou chronique pourrait y être associée et être un facteur de risque additionnel [2, 15]. L'impossibilité pour nous de réaliser des examens sérologiques des hépatites ne permet pas de faire la part des différentes causes.

Les antirétroviraux sont toujours prescrits en association. De ce fait, l'imputation des effets indésirables à un médicament est souvent délicate, voire impossible. L'utilisation de critères d'imputabilité intrinsèque est impossible dans notre type d'étude et nous avons utilisé en partie l'imputabilité extrinsèque pour déterminer la responsabilité des médicaments dans la survenue des troubles observés [10]. Ceci constitue une limite pour l'interprétation de nos résultats. Sous réserve de cette observation, nous avons noté que l'éfavirenz était le plus grand pourvoyeur d'effets indésirables (96% de ceux qui l'ont utilisés). Dans les essais cliniques rapportés, 54% des patients recevant l'éfavirenz avaient présenté des troubles du système nerveux central comparés à 27% des patients qui n'en avaient pas [11]. Heureusement, comme l'a souligné M.J. Gill et al, les symptômes dus à l'éfavirenz sont légers ou modérés et disparaissent habituellement spontanément au bout de 2 à 4 semaines de traitement continu [12]. La stavudine et la didanosine étaient à l'origine des neuropathies périphériques. Cet effet secondaire est très gênant pour les patients. La stavudine étant largement utilisée dans les schémas thérapeutiques de première ligne, il faut préférer le dosage 30 mg à celui de 40 mg quel que soit le poids du patient adulte. En effet la réduction de dose de stavudine est significativement associée à la réduction de l'incidence des neuropathies [13].

Seul un patient sur 98 avait arrêté le traitement de son propre chef avant la consultation de suivi. La majorité des patients avaient continué de prendre le traitement, et n'avaient signalé les troubles qu'au cours d'une consultation de suivi anticipée ou non. Cette observation indique que les effets indésirables, quoi que fréquents et gênants, étaient supportés par les patients. L'attitude de compliance ou d'adhérence adoptée par ces patients peut traduire le fait que, lors de la consultation de mise sous traitement, une préparation suffisante était faite pour les informer de la possibilité de survenue des effets indésirables et des conséquences d'une interruption du traitement. L'interruption thérapeutique en raison d'un effet indésirable, reste donc très négligeable dans notre population d'étude. Ceci avait également été signalé par Chiffolleau A [2]. Cependant les sauts de prise de médicament du fait des effets indésirables sont possibles mais n'avaient pu être appréciés à partir des dossiers. Selon des études menées en occident auprès des patients soumis aux multithérapies ARV, un tiers environ d'entre eux sautaient des doses au cours des trois jours précédents, et les effets secondaires expliquaient 10 à 15%, voire davantage, de ces interruptions de traitement [14].

La prise en charge des troubles observés était fonction de la gravité des symptômes. Face à des effets mineurs tels que la nausée, l'ébriété, les vertiges, l'attention des patients était attirée sur le caractère non grave et transitoire des symptômes. En général cette explication avait suffi à calmer l'inquiétude des patients. En revanche, lorsque l'effet était grave ou persistant malgré le traitement symptomatique, un changement de molécule antirétrovirale était proposé et au pire des cas, l'arrêt thérapeutique était décidé. Cette stratégie recommandée comme une solution de dernier recours nécessite un suivi rapproché des patients [15].

Le nombre de cas d'évolution favorable suite à la prise en charge offerte aux patients présentant des effets indésirables est rassurant (85,7% de cas), ce d'autant que la poursuite du traitement avait été possible dans la grande majorité des cas. Seuls 8 des 98 patients qui présentaient des effets indésirables avaient fait l'objet d'un arrêt thérapeutique. Peu d'effets indésirables étaient graves mais la moitié de ces cas avaient abouti au décès (3 cas sur 6). En fait, le risque de décès dû aux effets indésirables graves (grade 4) du traitement ARV est élevé et similaire au risque de décès par le SIDA [16]. Ces complications graves posent le problème des difficultés de leur prise en charge dans nos conditions de travail.

En conclusion, les effets indésirables à court et moyen termes étaient très fréquents chez les patients traités par les ARV au Bénin avec des

manifestations variées selon les molécules utilisées. Les patients concernés avaient un comportement favorable de compliance ou d'adhérence au traitement. Toutefois, la nature des symptômes observés les prédispose à une rupture d'observance à tout moment. Or l'efficacité d'un traitement ARV est garantie par un niveau d'observance de 95% [6]. Le suivi des patients traités par les ARV doit donc comporter une éducation et une surveillance de ces patients orientées par le profil des effets indésirables déjà connus des médicaments prescrits. Des recherches prospectives spécifiques comportant des examens biologiques, permettront de connaître davantage sur les effets indésirables chez nos patients.

REFERENCES

- 1- Tonnerre P, Delmotte H. Les effets indésirables dans les traitements du sida. Revue de l'infirmière 2003 ; 94 : 12-5
- 2- Chiffolleau A, Veyrac G, Brunet-Francois C, Raffi F, Bourin M, Jolliet P. Recueil systématique des effets indésirables des médicaments du VIH : bilan de 18 mois de collaboration du CISIH et du CRPV. La lettre du pharmacologue 2002 ; 16 (4-5) : 123-9
- 3- Zannou D.M, Guèdème A, Adè G, Raïmi A.G, Vigan J, Apovo A, et al. Efficacité clinico-immunologique des thérapies antirétrovirales à Cotonou. Le Bénin Médical 2003, 25 : 81-4
- 4- Auray-Bax G, Leboucher G. Modalité de prise, effets indésirables et interactions médicamenteuses des antirétroviraux : aspects pratiques pour une dispensation optimale. Lyon pharmaceutique 1998 ; 49 (1) : 24-32
- 5- Dariosecq J-M, Taburet A-M, Girard P-M. Infection VIH : Mémento thérapeutique 2003. Paris : Doin, 2003, 358p.
- 6- Eholié S P, Girard P-M. Mémento thérapeutique du VIH/SIDA en Afrique. Paris : Doin, 2005, 242p
- 7- Galli M, Cozzi-Lepri A, Ridolfo AL, Gervasoni C, Ravasio L, Corsico L et al. Incidence of adipose tissue alterations in first-line antiretroviral therapy. The LipolCona Study. Arch Int Med 2002; 162 (22) : 2621-8.
- 8- Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. Lancet 2000; 356 :1423-30.
- 9- Zouiten F, Ammari L, Goubantini A, Tiouiri H, Slim A, Maamouri A et al. Effect of triple antiretroviral therapy on Tunisian AIDS profile: study of 139 cases. Tunis Med. 2003 ; 81 (12) : 956-62
- 10- Begaud B, Evreux J.C, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Thérapie 1985 ; 40 : 111- 8
- 11- Puzantian T. Central Nervous System Adverse Effects With Efavirenz : Case Report and Review. Pharmacotherapy 2002 ; 22(7) : 930-3

12- Gill M.J, Rachlis A, Walmsley S, Halman M. et le Groupe de travail consensuel sur l'Éfavirenz. Recommandations du Groupe d'experts canadiens sur le traitement des symptômes du SNC, liés à l'Éfavirenz. Can J Infect Dis 2001; 12(Suppl C) : 21C-32C.

13- Wolf E, Koegl C, Hoffmann C, Ruemmelein N, Postel N, Jaegel-Guedes E, Jaeger H. Low dose stavudine : less side effects but as effective as standard dose. Program and abstracts of the 15th International Conference AIDS 2004 July 11-16 Bangkok, Thailand : Abstract WePeB5861.

14- Ickovics J. Adherence issues in HIV therapeutics. J Assoc Nurses AIDS Care 1997; 8 (Suppl) : 56-9

15- Daryl S. Schiller, M.S. Identification, Management, and Prevention of Adverse Effects Associated With Highly Active Antiretroviral Therapy. Am J Health-Syst Pharm 2004; 61(23) :2507-22

16- Reisler RB, Han C, Burman WJ, Tedaldi EM, Neaton JD. Grade 4 Events Are as Important as AIDS Events in the Era of HAART. J Acquir Immune Defic Syndr 2003, 34(4) :379-86

Tableau I : Fréquence des effets indésirables selon les médicaments antirétroviraux utilisés

Antirétroviraux incriminés	Effectif ayant présenté un effet indésirable	Effectif ayant reçu le médicament	%
Stocrin	74	77	96,1
Crixivan	26	33	78,8
Viracept	11	16	68,7
Norvir	13	33	39,4
Zérit	16	62	25,8
Videx	10	46	21,7
Rétrovir	6	32	18,7
Epivir	10	117	8,5
Chi2=193,19	ddl=7	P=0,000001	

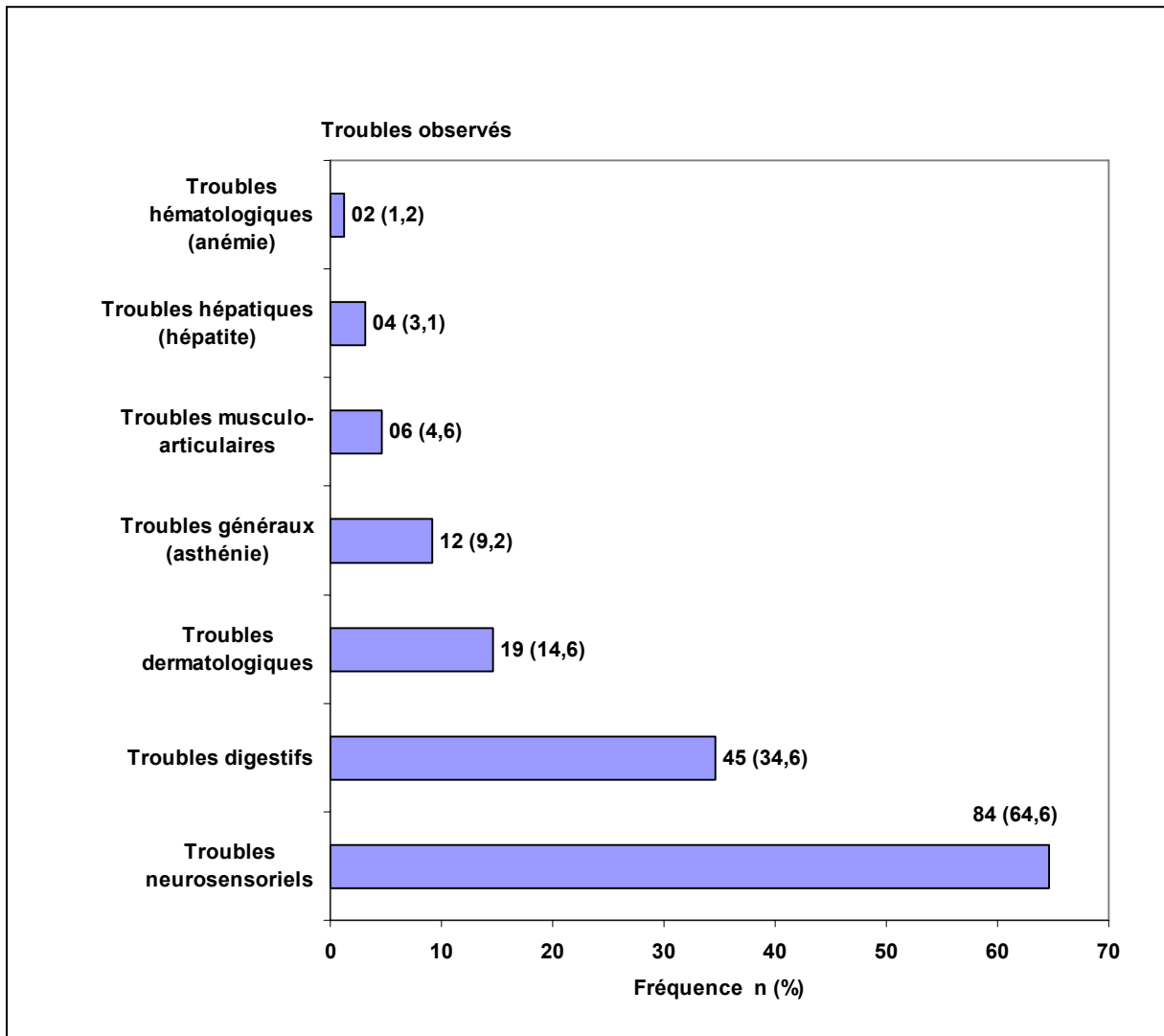


Figure 1 : Fréquence des effets indésirables observés chez 130 patients traités par les antirétroviraux, Cotonou, Bénin

Figure 1 : Frequency of adverse effects occurred in 130 PLWHA treated by antiretroviral therapy, Cotonou, Bénin

Tableau II : Principaux effets indésirables, leur fréquence selon le moment de survenue et les molécules incriminés

<i>Principaux indésirables</i>	<i>effets</i>	<i>n*</i>	% selon moment de survenue**					à	Médicaments incriminés***
			J14	M1	M4	M8	M12 M24		
<u>Troubles neurosensoriels</u>									
Ebriété									
Vertige		33	94,0	06,0	0	0	0	EFZ	
Somnolence		19	84,2	10,5	05,3	0	0	EFZ	
Trouble psychiatrique (agitation, dépression)		07	85,7	14,3	0	0	0	EFZ	
Neuropathie		06	33,3	66,6	0	0	0	EFZ	
		18	0	05,6	27,8	33,3	33,3	d4T, ddI	
<u>Troubles digestifs</u>									
Nausées		15	33,3	20,0	20,2	13,3	13,4	IDV/r, ddI	
Diarrhée		14	100	0	0	0	0	NFV, AZT, ddI	
vomissement		07	42,8	14,3	14,3	14,3	14,3	IDV/r, ddI	
Sécheresse buccale		12	25,0	33,3	25,0	08,3	08,3	IDV/r	
Altération du goût		10	100	0	0	0	0	IDV/r	
<u>Troubles cutanés</u>									
Pigmentation de la peau									
Eruptions cutanées		07	0	0	0	42,8	57,2	IDV/r	
Prurit		05	60,0	40,0	0	0	0	EFZ, IDV/r	
Ongles incarnés		04	100	0	0	0	0	EFZ, IDV/r	
		03	0	0	0	33,3	66,7	IDV/r	
Autres troubles									
		12	100	0	0	0	0	EFV, IDV/r,	
Asthénie		06	66,7	33,3	0	0	0	AZT, ddI, d4T	
Arthro-myalgie		04	0	50,0	50,0	0	0	EFV, d4T	
Hépatite		02	100	0	0	0	0	AZT	
Anémie									

* n = nombre de patients
** J14 : consultation des 14 premiers jours du traitement ; M1 : consultation du premier mois ;
M4 : consultation du 4^{ème} mois ; M8 : consultation du 8^{ème} mois ; M12 : consultation du 12^{ème} mois

*** EFZ : éfavirenz ; ddI : didanosine ; d4T : stavudine ; AZT : zidovudine ; NFV : nelfinavir ;
IDV/r : indinavir boosté par ritonavir .