

Effets indésirables de l'atazanavir, du fosamprénavir et du tipranavir en situation réelle d'emploi

Eric Balayssac¹, Elisabeth Autret-Leca^{2,3}, Annie-Pierre Jonville-Béra², Henri Diè-Kacou¹
et Frédérique Beau-Salinas²

1 Centre Hospitalier Universitaire de Cocody (Abidjan), Service de Pharmacologie Clinique, Abidjan, Côte d'Ivoire

2 CHRU de Tours, Service de Pharmacologie Clinique, Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament, Tours, France

3 Université François Rabelais de Tours, Service de Pharmacologie Clinique, Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament, Tours, France

Texte reçu le 4 novembre 2009 ; accepté le 8 décembre 2009

Mots clés :

antirétroviraux ;
effets indésirables ;
notification spontanée ;
pharmacovigilance

Résumé – Objectif. Préciser les effets indésirables de l'atazanavir, du fosamprénavir et du tipranavir en situation réelle d'utilisation.

Méthode. Étude descriptive des effets indésirables de 3 inhibiteurs de protéase enregistrés dans la Banque Française de Pharmacovigilance.

Résultats. Quatre-vingt-dix effets indésirables médicamenteux ayant un lien au moins possible avec les antirétroviraux étudiés ont été rapportés. Il s'agissait d'effets indésirables essentiellement hépatobiliaires (atazanavir : 29/59, tipranavir : 4/6) et cutanés (fosamprénavir : 10/20). Ces effets, relativement « graves » (35,1 %), ont conduit à l'arrêt du (ou des) médicament(s) suspecté(s) dans 69 dossiers (82,1 %) et ont évolué vers la guérison sans séquelles dans 68 dossiers (81 %).

Conclusion. Les effets indésirables médicamenteux rapportés étaient pour la plupart attendus. Cependant, leur fréquence et leur gravité soulignent l'intérêt d'une surveillance post-AMM de ces médicaments pour réévaluer leur rapport bénéfice/risque.

Keywords:

antiretroviral drugs;
adverse effects;
spontaneous reporting;
pharmacovigilance

Abstract – Adverse Reactions of Atazanavir, Fosamprenavir and Tipranavir in “Real Life”. Objective. To precise adverse effects of atazanavir, fosamprénavir and tipranavir “in real life”.

Method. Descriptive study of 3 protease inhibitor adverse effects stored in the French Bank of Pharmacovigilance.

Results. Nineteen adverse effects having at least possible links with antiretroviral drugs studied were reported. It was essentially hepatobiliary (atazanavir: 29/59, tipranavir: 4/6) and skin (fosamprénavir: 10/20) adverse reactions. These reactions, relatively “serious” (35.1%) led to the interruption of the person (or persons) medication (s) suspected (s) in 69 folders (82.1%) and evolved to healing without sequelae in 68 folders (81%).

Conclusion. The drug side effects were for the most expected. However, their frequency and their seriously underline the interest of a post-AMM monitoring to reassess the drugs risk-benefit report.

1. Introduction

L'utilisation des inhibiteurs de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a considérablement diminué la morbidité et la mortalité liée au VIH.^[1,2] Ces molécules empêchent la formation de particules virales infectieuses en inhibant

l'activité d'une protéase virale qui permet le clivage et l'assemblage de nouvelles protéines virales. Actuellement, les inhibiteurs de protéase (IP) sont administrés, pour la plupart, en association avec un IP à faible dose, le ritonavir, qui potentialise leur efficacité au sein des multi-thérapies anti-VIH. Cet effet bénéfique, lié à l'inhibition du cytochrome p 450 (essentiellement l'isoforme

3A4) impliqué dans la métabolisation de nombreux médicaments, est, néanmoins, à l'origine d'interactions médicamenteuses multiples pouvant entraîner la survenue d'effets indésirables. Hormis le problème des interactions, l'identification, dans la « vraie vie », d'effets indésirables relevant de mécanismes divers est particulièrement nécessaire pour les IP récemment commercialisés en France et notamment pour ceux qui ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dite conditionnelle^[3] comme l'atazanavir (Reyataz[®]) et le darunavir (Prezista[®]). L'AMM conditionnelle tient compte des limites des alternatives thérapeutiques et fait obligation à la firme de compléter les données cliniques et de mettre en place des études de pharmacovigilance en post-AMM.

La notification spontanée des effets indésirables associés aux IP est un élément majeur du suivi de la tolérance des antirétroviraux dans la « vraie vie ». Elle joue un rôle d'alerte en pharmacovigilance car elle permet d'identifier précocement des effets indésirables nouveaux ou inattendus.^[4] Elle s'appuie, en France, sur le décret du 13 Mars 1995 qui fait obligation à tout prescripteur (médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme) et à tout pharmacien de déclarer un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont il dépend.^[4]

Ce travail a pour objectif de préciser, en situation réelle de prescription, le profil de tolérance des IP commercialisés en France entre 2004 et 2005.

2. Méthode

Afin de permettre une meilleure évaluation de la relation causale entre l'IP étudié et l'effet indésirable, nous n'avons retenu que les IP ne contenant qu'un seul principe actif. Il s'agit de l'atazanavir (Reyataz[®], 2004), du fosamprénavir (Telzir[®], 2004) et du tipranavir (Aptivus[®], 2005). Les données utilisées sur une période de 3,4 ans (du 01/01/2004 au 25/05/2007) sont celles de la banque française de pharmacovigilance. Cette banque regroupe tous les cas d'effets indésirables médicamenteux (EIM) notifiés spontanément par les prescripteurs aux 31 CRPV répartis sur l'ensemble du territoire français.

L'EIM est défini^[4,5] par toute réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées ou résultant d'un mésusage (c'est-à-dire d'une utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit). L'EIM « grave » est défini par tout EIM entraînant un décès, mettant en jeu le pronostic vital, prolongeant ou provoquant une hospitalisation, entraînant une incapacité ou une invalidité ou provoquant des anomalies congénitales.^[4,5] Un EIM est dit attendu s'il est décrit dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Un dossier d'EIM identifié dans la base nationale de

pharmacovigilance est défini par un ou plusieurs EIM survenu(s) chez un malade donné.

Chaque EIM, notifié spontanément à un CRPV, est enregistré après évaluation, validation et imputation dans la base nationale de pharmacovigilance. La démarche d'imputation (ou imputabilité) consiste à analyser, au cas par cas, une relation possible de cause à effet entre un médicament et la survenue d'un effet indésirable. En France, la méthode d'imputabilité,^[6] commune aux 31 CRPV, distingue une imputabilité intrinsèque concernant uniquement l'effet indésirable (clinique ou paraclinique) et une imputabilité extrinsèque reposant sur les connaissances bibliographiques.

La première étape de notre étude a consisté à identifier, pour chaque antirétroviral étudié, tous les dossiers d'effets indésirables dans lesquels les IP étudiés avaient, parmi l'ensemble des médicaments pris par le malade, l'imputabilité intrinsèque la plus forte ou une imputabilité intrinsèque de même niveau. Cela a été possible en utilisant le critère « suspect » de l'imputabilité selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Ce critère identifie, dans la base, le ou les médicaments ayant l'imputabilité intrinsèque la plus forte.

Dans une deuxième étape, nous avons sélectionné les dossiers dans lesquels les IP étudiés avaient une imputabilité intrinsèque au moins « plausible » (c'est-à-dire une relation causale jugée au moins possible). Ont donc été exclus, les dossiers dans lesquels l'imputabilité intrinsèque des IP était jugée « douteuse » (c'est-à-dire une relation causale ne pouvant exclure, ni retenir le rôle du médicament). Lorsque dans un même dossier, plusieurs IP étudiés avaient une imputabilité intrinsèque au moins « plausible », celui ayant la plus forte imputabilité était retenu pour l'analyse. Lorsque dans un même dossier, plusieurs IP étudiés avaient une imputabilité intrinsèque au moins « plausible » mais de même niveau, tous étaient retenus pour l'analyse.

Dans une troisième étape, nous avons analysé, pour chaque IP étudié, les données concernant le patient (âge, sexe, antécédents, ancienneté de la séropositivité), l'effet indésirable (nature, délai de survenue, gravité, évolution), le médicament (indication, voie d'administration, posologie, durée d'utilisation, ré-administration éventuelle, imputabilité) et les autres médicaments pris par le malade (indication, imputabilité). L'incidence des EIM, exprimée en années-traitement, a été estimée à partir des chiffres de vente (fournis par les laboratoires fabricants concernés) et de la posologie quotidienne moyenne recommandée dans le RCP du fait que la notification spontanée ne donne pas d'information sur la taille réelle de la population exposée aux médicaments.

3. Résultats

En 3,4 ans, 69 470 dossiers d'EIM ont été enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance dont 441 (0,6 %) étaient

associés à au moins l'un des IP étudiés (Reyataz[®], Telzir[®] et Aptivus[®]). Parmi ces 441 dossiers, 357 (81 %) n'ont pas été pris en compte en raison de l'imputabilité intrinsèque « douteuse » des IP étudiés. Notre analyse a donc porté sur 84 dossiers d'EIM dans lesquels le rôle de l'un des IP étudiés était au moins « plausible ». Ces 84 dossiers correspondaient à 84 patients et à 90 EIM. Les 84 patients étaient, en majorité des hommes (61,4 %) avec un âge moyen de 43,1 ans \pm 11,3 (extrêmes : 16 ans - 78 ans). L'ancienneté de la séropositivité, précisée chez 27 patients, variait de 8 mois à 20 ans. Une co-infection par des virus hépatotropes C (5 fois), B (2 fois) et C + B (2 fois) était rapportée chez 9 sujets (10,7 %). Des facteurs de risque vasculaire (diabète sucré, hypertension artérielle essentielle, infarctus du myocarde ancien, dyslipidémies, alcoolisme chronique, tabagisme) et des antécédents d'allergies (alimentaire ou médicamenteuse) ou d'intolérance médicamenteuse étaient notés chez 12 patients (14,2 %). Les 90 EIM ont concerné l'atazanavir seul 59 fois (65,5 %), le fosamprénavir seul 20 fois (22,2 %), le tipranavir seul 6 fois (6,6 %) et les associations atazanavir + fosamprénavir 2 fois (2,2 %), atazanavir + emtricitabine 2 fois (2,2 %), tipranavir+ enfuvirtide 1 fois (1,1 %).

3.1. Atazanavir (Reyataz[®])

Les 59 EIM notifiés avec l'atazanavir seul étaient hépatobiliaires 29 fois (49,1 %), cutanés 11 fois (18,6 %), rénaux 8 fois (13,5 %), gastro-intestinaux 4 fois (6,7 %), métaboliques 2 fois (3,3 %), pancréatiques 2 fois (3,3 %) et autres 3 fois (5 %). Les 2 EIM de l'atazanavir associé au fosamprénavir étaient une atteinte hépatique cytolytique et mixte. Les 2 EIM de l'atazanavir associé à l'emtricitabine étaient une ostéopénie et une hypophosphatémie.

3.1.1. Effets indésirables hépatobiliaires

Les 31 EIM notifiés avec l'atazanavir, seul ou associé, étaient dominés par 25 augmentations de la bilirubine (en moyenne 6,2 fois la limite supérieure de la normale), soit une incidence estimée à 17,4/10 000 années-traitement. Ces augmentations de la bilirubine étaient à prédominance libre (13/25) et le plus souvent avec des transaminases normales (11/14). Les 25 hyperbilirubinémies étaient accompagnées d'un ictère (de siège non précisé 13 fois, cutanéomuqueux 7 fois, conjonctival 5 fois) et de signes divers (prurit 2 fois, arthralgie 1 fois, éruption 1 fois, nausées/vomissements 1 fois, douleurs abdominales avec altération de l'état général 1 fois, augmentation des créatines phosphokinases 1 fois et hyperglycémie 1 fois). Les hyperbilirubinémies sont survenues dans un délai moyen de 55 jours (extrêmes : 3 jours

- 180 jours) et étaient non graves 18 fois (72 %). Les 7 hyperbilirubinémies graves étaient associées à des douleurs abdominales avec altération de l'état général (1 fois), une co-infection par le virus de l'hépatite C (3 fois) et une augmentation des transaminases (2 fois). Les 25 hyperbilirubinémies ont conduit à l'arrêt de l'atazanavir 20 fois (80 %) et ont guéri sans séquelles 21 fois (84 %). Elles impliquaient la responsabilité de l'atazanavir seul 21 fois (84 %).

3.1.2. Effets indésirables cutanés

Il s'agissait d'éruptions urticariennes (2 fois) ou non (9 fois), soit une incidence estimée à 4,7/10 000 années-traitement. Ces éruptions étaient essentiellement diffuses (5/11), maculopapuleuses (5/11) et prurigineuses (4/11). Le bilan hépatique et la recherche d'une hyperéosinophilie, réalisés dans 2 cas, étaient sans particularité. Les éruptions cutanées associées à l'atazanavir sont survenues dans un délai moyen de 20 jours pour les 9 éruptions non urticariennes et dans un délai de 9 jours et 10 jours pour les 2 urticaires. Les 3 éruptions graves étaient non urticariennes, généralisées et accompagnées, soit d'une fièvre et d'un œdème du visage (sans point d'appel infectieux, ni atteinte des muqueuses), soit d'une atteinte des muqueuses buccales (chez un patient ayant des antécédents de toxidermie fébrile), soit d'un prurit. Toutes les éruptions ont conduit à l'arrêt de l'atazanavir et ont évolué vers la guérison sans séquelles. L'atazanavir était seul en cause 9 fois (82 %).

3.1.3. Effets indésirables rénaux

La lithiase rénale, notifiée chez 8 patients, était le seul EIM rénal associé à l'atazanavir, soit une incidence de 2,5/10 000 années-traitement. Elle est survenue dans un délai moyen de 23 mois (extrêmes : 8 mois - 35 mois) pour une durée moyenne de traitement de 31 mois (extrêmes : 28 mois - 33 mois). La lithiase rénale s'est manifestée 6 fois par un ou plusieurs épisodes de colique néphrétique chez des patients dont certains avaient des antécédents de colique néphrétique (4 fois), de crises de goutte (1 fois), de dyslipidémie (2 fois), d'hypertension artérielle associée à un diabète phosphoré (1 fois) et d'alcoolisme chronique (1 fois). L'analyse de 11 calculs urinaires, chez les 8 patients, a mis en évidence la présence de 75 % d'atazanavir dans 2 calculs (la proportion d'atazanavir n'étant pas précisée dans 7 calculs). Dans 2 calculs, l'atazanavir était associé à l'oxalate de calcium (20 %) et à la carbapatite (10 %) ou à l'oxalate de calcium (55 %) et aux protéines (5 %). Pour un seul calcul urinaire, la structure microcristalline était précisée. Par ailleurs, aucune mesure du pH urinaire et aucun surdosage en atazanavir n'ont été rapportés. La fonction rénale, précisée dans 1 seul cas, était normale

et 1 seul patient a déclaré boire quotidiennement de l'eau plate (1 à 1,5 litres). La lithiase rénale était grave 4 fois, se manifestant par une colique néphrétique qui a nécessité l'hospitalisation de patients ayant des antécédents d'hypertension artérielle avec diabète phosphoré (1 fois) ou d'anomalie du métabolisme des lipides et de l'acide urique (3 fois). La lithiase rénale a guéri 7 fois (sur les 7 évolutions connues) dont 2 fois malgré la poursuite de l'atazanavir. Toutes les néphrolithiases étaient imputées à l'atazanavir seul.

3.1.4. Autres effets indésirables

Les 13 autres EIM notifiés avec l'atazanavir étaient une lipodystrophie (2 fois), une pancréatite (2 fois), une diarrhée (2 fois), des vomissements (2 fois), une douleur abdominale (1 fois), des céphalées (1 fois), une stomatite (1 fois), une ostéopénie (1 fois) et une hypophosphatémie (1 fois). L'ostéopénie avec hypophosphatémie est survenue chez une patiente de 40 ans ayant des facteurs de risque : apports presque nuls en produits laitiers, sédentarité et hypovitaminémie D légère. Les 13 autres EIM étaient non graves 9 fois et ont guéri sans séquelles 8 fois. Ils ont mis en cause l'atazanavir seul 4 fois.

3.2. Fosamprénavir (Telzir®)

Les 22 EIM notifiés avec le fosamprénavir, concernaient le fosamprénavir seul 20 fois ou associé 2 fois à l'atazanavir. Les EIM associés au fosamprénavir seul étaient cutanés 10 fois (50 %), hépatobiliaires 3 fois (15 %), pancréatiques 2 fois (10 %) et autres 5 fois (25 %). Les 2 EIM du fosamprénavir associés à l'atazanavir étaient une atteinte hépatique cytolytique et mixte.

3.2.1. Effets indésirables cutanés

Il s'agissait de 2 DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), de 2 érythrodermies fébriles (dont une compliquée d'hypotension artérielle et de lésions muqueuses) et de 6 éruptions diverses, soit des incidences respectives estimées à 5/10 000, 1,6/10 000 et 4,8/10 000 années-traitement. Les éruptions diverses étaient diffuses (4 fois d'emblée et 2 fois secondairement), maculo-papuleuses et prurigineuses (2 fois), maculo-papuleuses et inflammatoires (1 fois), maculeuses et prurigineuses (1 fois) et non précisées mais prurigineuses (2 fois). Le délai moyen de survenue était de 6 jours (extrêmes : 2 - 10 jours) pour les DRESS syndromes, 8 jours (extrêmes : 1 - 8 jours) pour les érythrodermies et 8 jours (extrêmes : 1 - 12 jours) pour les éruptions diverses.

Les 3 éruptions graves étaient le DRESS syndrome (2 fois) et l'érythrodermie généralisée fébrile compliquée d'hypotension artérielle et de lésions muqueuses (1 fois). L'imputabilité

intrinsèque était « plausible » pour le fosamprénavir dans les 2 DRESS mais aussi pour la clindamycine (Dalacine®) dans l'un des DRESS et pour l'abacavir (Ziagen®) et le cotrimoxazole (Bactrim®) dans l'autre DRESS. Dans l'érythrodermie fébrile compliquée de lésions muqueuses, l'imputabilité intrinsèque du fosamprénavir était jugée « vraisemblable », de même que celle du ritonavir (Norvir®) et de l'association abacavir + lamivudine (Kivexa®). Les 10 EIM cutanés ont conduit à l'arrêt du fosamprénavir 8 fois (80 %) et ont guéri sans séquelles 7 fois (70 %).

3.2.2. Autres effets indésirables

Les 12 autres EIM notifiés avec le fosamprénavir, seul ou associé, étaient une atteinte hépatique 5 fois (cytolytique 3 fois, mixte 1 fois et non précisée 1 fois), une pancréatite 2 fois, une douleur abdominale 1 fois, un hématome intramusculaire chez un hémophile 1 fois, une suspicion de cytopathie mitochondriale (exploration de la chaîne respiratoire mitochondriale en cours) 1 fois, une myalgie 1 fois et une asthénie 1 fois. Ces autres EIM étaient graves 7 fois (58,3 %) mais ont évolué vers la guérison sans séquelles 10 fois (83,3 %). Dans 2 cas (atteinte hépatique cytolytique et mixte), les sujets n'étaient pas encore rétablis. Les 12 autres EIM ont mis en cause le fosamprénavir seul 4 fois (33,3 %).

3.3. Tipranavir (Aptivus®)

Les 7 EIM notifiés avec le tipranavir concernaient le tipranavir seul 6 fois ou associé 1 fois à l'enfuvirtide (Fuzéon®). Il s'agissait de 5 atteintes hépatiques (dont 4 avec le tipranavir seul) et de nausées/vomissements. L'incidence des atteintes hépatiques associées au tipranavir seul est estimée à 64,1/10 000 années-traitement.

Les 5 atteintes hépatiques sont survenues dans un délai moyen de 87 jours (extrêmes : 9 jours - 210 jours) pour les 3 atteintes cytolytiques associées au tipranavir seul et dans un délai de 19 jours et 49 jours pour les 2 atteintes mixtes notifiées avec le tipranavir seul ou associé. Elles se sont manifestées par une élévation moyenne des alanines aminotransférases à 14,4 fois la limite supérieure de la normale pour les atteintes cytolytiques et à 5,8 fois la limite supérieure de la normale pour les atteintes mixtes. Elles concernaient des patients ayant une infection ancienne pour le VIH (4 fois) et co-infectés par le virus de l'hépatite C (2 fois). Chez l'un des patients co-infectés par le virus de l'hépatite C, une surexposition au tipranavir était rapportée du fait, en partie, d'une interaction majorée avec le ritonavir dont la dose totale reçue était de 600 mg par jour. Cette dose résultait de la prise concomitante de 400 mg par jour de ritonavir administré pour booster le tipranavir et de 200 mg par jour

de ritonavir présent dans l'association fixe lopinavir/ritonavir. Par ailleurs, dans l'une des atteintes hépatiques cytolytiques, sans coinfections virales des hépatites A, B et C, une augmentation des concentrations plasmatiques du tipranavir à 72 409 ng/mL (valeurs normales : 17 000–19 000 ng/mL) était notée. Cette augmentation était alors suivie d'une réduction de moitié de la posologie de ritonavir (Norvir[®]) puis d'une décroissance des concentrations plasmatiques du tipranavir (53 518 ng/mL) avec, cependant, une persistance de la cytolyse hépatique malgré une baisse des transaminases. Les atteintes hépatiques associées au tipranavir, seul ou associé, étaient graves 3 fois (2 atteintes mixtes et 1 atteinte cytolytique). Elles ont guéri sans séquelles 4 fois et ont persisté 1 fois. Aucune ré-administration n'était apportée et le tipranavir a été mis en cause seul 3 fois dans les 5 atteintes hépatiques.

Un cas de nausées récidivantes, parfois accompagnées de vomissements, était noté lors de la prise concomitante de tipranavir, ritonavir et emtricitabine + ténofovir (Truvada[®]). Ces nausées, non graves, régressant spontanément, mettaient en cause le tipranavir, le ritonavir et l'association emtricitabine + ténofovir avec une imputabilité intrinsèque de même niveau (imputabilité « vraisemblable »).

4. Discussion

En 3,4 ans, 90 EIM ayant un lien au moins possible avec les IP étudiés ont été enregistrés dans la base française de pharmacovigilance. Ils concernaient principalement des patients adultes (âge moyen 43,1 ans \pm 11,3) et de sexe masculin (61,4 %), ce qui correspond aux données démographiques habituellement rencontrées dans l'infection par le VIH en France.^[1,2] Ces EIM, graves 32 fois (35,1 %), étaient décrits, pour la plupart, dans la littérature et pour certains en post AMM comme, par exemple, les néphrolithiases et les pancréatites associées à l'atazanavir.^[1,2]

4.1. Atazanavir (Reyataz[®])

Les 63 EIM associés à l'atazanavir dans notre étude, sont décrits dans le RCP, à l'exception de l'ostéopénie. En effet, les complications osseuses associées à l'atazanavir dans le RCP sont des ostéonécroses, de fréquence inconnue et d'étiologie multifactorielle.^[7,8] Le seul cas d'ostéopénie de notre étude, a été favorisé par une sédentarité, un apport presque nul en produits laitiers et une hypovitaminémie D. Il mettait aussi en cause l'emtricitabine et le ritonavir qui ne sont pas connus pour entraîner une ostéopénie. S'il est admis que le mécanisme de survenue de l'ostéopénie est multifactoriel chez le sujet infecté par le VIH, aucune étude, actuellement, ne permet d'établir le rôle exact des facteurs liés

à l'infection par le VIH, au VIH lui-même et au traitement anti-rétroviral.^[2,9–13] Par ailleurs, dans l'hypothèse d'un lien avec les inhibiteurs de protéase, des études expérimentales suggèrent un effet variable de cette classe d'antirétroviraux sur la formation et la résorption osseuse chez l'animal. Ainsi, par exemple, l'indinavir inhiberait la formation osseuse et le ritonavir inhiberait la fonction et la différenciation des ostéoclastes.^[10–13]

Dans nos dossiers, comme dans les essais cliniques,^[7,8,14] les EIM associés à l'atazanavir étaient dominés par une augmentation de la bilirubine. Cette dernière, majoritairement libre dans les essais (90 %) et dans notre étude (60 %), ne semble pas liée à une hépatotoxicité de l'atazanavir en raison des transaminases rarement augmentées aussi bien dans nos dossiers que dans les essais. Elle s'expliquerait, comme dans la maladie de Gilbert, par une inhibition compétitive de l'uridine diphosphate-glucuronosyl transférase 1A1 dont l'activité serait soumise à un polymorphisme génétique.^[15–19] Dans notre étude, aucune analyse génétique n'a été réalisée mais dans 3 cas, une interaction majorée entre le ritonavir (co-administré à des posologies hors AMM) et l'atazanavir, pourrait expliquer la survenue de l'hyperbilirubinémie en raison de l'effet inhibiteur du ritonavir sur le CYP 3A4 qui métabolise l'atazanavir. La notification de 7 hyperbilirubinémies graves dans nos dossiers pourrait avoir été favorisée par le caractère récent du médicament du fait que 6 cas sur 7 sont survenus dans les 2 premières années de commercialisation de l'atazanavir. En outre, un facteur favorisant, tel qu'une co-infection par le virus de l'hépatite C pouvant altérer la métabolisation hépatique de l'atazanavir a été relevé dans 3 hyperbilirubinémies graves.

Les éruptions cutanées sont moins fréquentes avec les inhibiteurs de protéase (atazanavir et amprénavir) comparativement aux inhibiteurs de la transcriptase inverse (névirapine, abacavir et efavirenz).^[20–24] Ces éruptions associées à l'atazanavir, non graves dans la majorité de nos dossiers (72,7 %), correspondent aux formes généralement décrites dans les essais.^[7,8,14] Elles se manifestent, comme dans nos dossiers, par un exanthème maculo-papuleux et peu fréquemment par une urticaire.^[20–24] En revanche, des syndromes de Stevens-Johnson et des érythèmes polymorphes, de fréquence inconnue selon les données du laboratoire fabricant,^[8] n'ont pas été notés dans nos dossiers. Le délai de survenue de 20 jours en moyenne pour les rashes et de 9 à 10 jours pour les urticaires est superposable à celui décrit dans la littérature, soit en moyenne les 8 premières semaines de traitement pour les rashes^[20–24] et 6 à 12 jours pour les urticaires.^[20–25]

Les néphrolithiases d'origine médicamenteuse représentaient 1 à 2 % des lithiases rénales.^[26] Parmi les inhibiteurs de protéase, elles ont surtout été décrites avec l'indinavir.^[27,28] L'atazanavir, depuis la publication du premier cas^[27] en 2006, a peu fréquemment été associé aux néphrolithiases.^[27,28] En 2007, une étude rétrospective française rapportait 11 cas de néphrolithiase

chez 1134 patients traités par l'atazanavir.^[29] La même année, une étude américaine décrivait 30 cas issus de la base de données de la Food and Drug Administration, incluant les cas publiés.^[30] La néphrolithiase associée à l'atazanavir s'est manifestée, aussi bien dans la littérature que dans la plupart de nos dossiers, par une colique néphrétique.^[26-29] Le délai de survenue moyen de 23 mois est superposable à celui noté dans la série de cas français et américains, soit respectivement 23 et 19 mois.^[29,30] La présence d'oxalate de calcium, de carbapate et de protéines dans 2 calculs (sur les 11 examinés) traduit l'origine multifactorielle de la néphrolithiase. Certains facteurs relevés chez 6 de nos patients, tels qu'un alcoolisme chronique (1 fois), une hypertension artérielle avec diabète phosphoré (1 fois), une anomalie du métabolisme des lipides et de l'acide urique (3 fois) et des antécédents de colique néphrétique (4 fois) prédisposaient à la survenue de la néphrolithiase. Le mécanisme de formation des néphrolithiases associées à l'atazanavir est mal connu. Certaines études suggèrent, à l'instar de l'indinavir, une tendance à la formation de cristaux, en cas d'alcalinisation des urines (la solubilité de l'atazanavir étant maximale à un pH urinaire de 1,9) et d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'atazanavir.^[26-32] La survenue en post AMM des néphrolithiases associées à l'atazanavir souligne l'intérêt d'un suivi des EIM dans les conditions réelles d'utilisation des médicaments.

4.2. Fosamprénavir (Telzir®)

Les 22 EIM associés au fosamprénavir dans la base nationale de pharmacovigilance sont cités dans le RCP hormis le DRESS syndrome et l'érythrodermie. Ces derniers peuvent, cependant, être assimilés aux réactions cutanées sévères ou mettant en jeu le pronostic vital qui sont mentionnées dans le RCP. Les EIM associés au fosamprénavir étaient dominés par les éruptions cutanées (10/22), le plus souvent non graves (6/10), ce qui correspond aux formes habituellement rapportées dans les essais cliniques.^[33,34] Dans les 3 éruptions graves de notre étude (30 %), le rôle d'autres médicaments tels que l'abacavir, le cotrimoxazole et la clindamycine dans les 2 DRESS et l'association abacavir + lamivudine (Kivexa®) dans l'érythrodermie compliquée n'a pu être exclu. Ces médicaments, en particulier l'abacavir, sont connus pour leur capacité à induire des réactions cutanées de ce type.^[35-37] Dans les essais cliniques, moins de 1 % des patients traités par le fosamprénavir associé au ritonavir ont présenté des réactions cutanées sévères ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital.^[33,34] Ce type de réaction impose l'arrêt définitif du fosamprénavir et rend très discutable, compte tenu du radical sulfamide du fosamprénavir, l'administration ultérieure des médicaments de la classe des sulfamides dans l'hypothèse d'une réaction croisée.^[33,34]

Les atteintes hépatiques associées au fosamprénavir étaient asymptomatiques dans la majorité de nos dossiers (3/5). Leur diagnostic était évoqué sur des arguments essentiellement chronologiques et une autre cause non médicamenteuse ne pouvait être exclue formellement (seule une échographie abdominale sans particularité était rapportée dans 2 cas et un bilan infectieux de nature non précisée était noté dans 1 cas). Dans la littérature, l'hépatotoxicité du fosamprénavir est décrite même si le risque reste faible par rapport à celui des autres inhibiteurs de protéase tels que le tipranavir, l'indinavir, le ritonavir à forte dose et le lopinavir.^[38-41]

4.3. Tipranavir (Aptivus®)

Les atteintes hépatiques associées au tipranavir, étaient prédominantes dans notre étude. Elles ont été décrites, dans leur forme cytolytique, durant les phases 2 et 3 des essais cliniques chez au moins 2 % des patients traités par tipranavir/ritonavir.^[42,43] Elles seraient dose dépendantes comme le suggèrent 2 de nos cas et les augmentations des transaminases (grades 3 et 4) observées chez 4 %, 11 % et 23 % des patients traités par tipranavir/ritonavir aux doses respectives de 500/100, 500/200 et 750/200 mg 2 fois par jour dans les études de dose.^[44] Le mécanisme de l'hépatotoxicité du tipranavir n'est pas clairement établi et le risque de survenue des atteintes hépatiques est accru chez les patients à un stade avancé du VIH (1 de nos cas), co-infectés par les virus de l'hépatite C (2 de nos cas) et/ou recevant concomitamment une médication multiple (1 de nos cas). L'hépatotoxicité prévisible du tipranavir nécessite une surveillance répétée de la fonction hépatique avant et pendant le traitement antirétroviral, en particulier chez les personnes à haut risque. Le seul cas de nausées associées au tipranavir dans notre étude pourrait être lié, en partie, au ricinoléate de macroglycérol contenu dans les capsules molles d'Aptivus®. Ces nausées seraient atténuées par la prise concomitante de nourriture.^[42,45]

5. Conclusion

La plupart des effets indésirables des inhibiteurs de protéase rapportés dans notre étude étaient attendus. Néanmoins, des effets indésirables médicamenteux graves comme le DRESS syndrome et l'érythrodermie associés au fosamprénavir rapportés dans la base nationale de pharmacovigilance pourraient représenter un signal qu'il conviendrait de valider par la mise en place d'études épidémiologiques adaptées (cohortes ou cas-témoins). De telles études permettront de réévaluer le rapport bénéfice/risque de ces médicaments et d'améliorer la qualité de vie des patients infectés par le VIH.

Remerciements. Mme le Pr Autret-Leca Elisabeth, Chef du service de Pharmacologie Clinique (CHRU de Tours).

Le personnel du service de Pharmacologie Clinique du CHRU de Tours.

Les laboratoires fabricants (pour la mise à disposition des chiffres de vente).

Références

- Desenclos JC, Costagliola D, Commenges D. La prévalence de la séropositivité VIH en France. *BEH* 2005; 11: 41-4
- Rapport 2008 sous la direction du professeur Patrick Yeni. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Paris: Médecine - Sciences Flammarion, 2008
- Règlement (CE) N° 507/2006 de la Commission du 29 Mars 2006 relatif à l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle de médicaments à usage humain relevant du règlement (CE) n° 726-2004 du Parlement européen et du Conseil. Journal officiel de l'Union européenne du 30 Mars 2006: L92/6-L92/9 <http://EUR-Lex.europa.eu/JOIndex.do?ihmlang=fr>
- Décret n°95-278 du 13 Mars 1995 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique. Journal Officiel du 14 Mars 1995; 3935-8 <http://www.legifrance.gouv.fr>
- Aronson JK, Ferner RE. Clarification of terminology in drug safety. *Drug Saf* 2005; 28: 851-70
- Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985; 40:111-8
- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Product-Committee for Proprietary Medicinal products-European Public Assessment Report Reyataz®-Scientific Discussion. March, 12 2004: 34 pages <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/reyataz/reyataz.htm>
- Bristol-Myers Squibb. Reyataz (atazanavir sulfate) package insert. Princeton New Jersey 2008 <http://www.bms.com/products/Pages/home.aspx>
- Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a metaanalytic review. *AIDS* 2006; 20: 2165-74
- Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *AIDS* 2008; 22(3): 395-402
- Mondy K, Yarasheski K, Powderly WG. Longitudinal evolution of bone mineral density bone markers in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2003; 36(4): 482-90
- Pan G, Yang Z, Ballinger S. Pathogenesis of osteopenia/osteoporosis induced by highly active anti-retroviral therapy for AIDS. *Ann N Y Acad Sci* 2006 April; 1068: 297-308
- Delaunay C, Loiseau-Peres S, Benhamou CL. Ostéopénie et virus de l'immunodéficience humaine. *Rev Rhum* 2002; 69(3): 188-91
- Malan DR, Krantz E, David N. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naïve patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47(2): 161-7
- Prescrire Rédaction. Atazanavir (Reyataz®), 7^{me} inhibiteur de la protéase du VIH : un dossier encore insuffisant. *Rev Prescrire* 2004; 24 (253): 576-1 ; 576-5
- Busti AJ, Hall RG, Margolis DM. Atazanavir for the treatment of human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy* 2004; 24(12): 1732-47
- O'Mara E, Randall D, Passarel J. Population pharmacodynamic assessment of atazanavir exposure, uridine diphosphate-glucuronosyl transferase (UGT) 1A1 genotype and safety in healthy subjects (abstract A-1253), 42nd Interscience Congress on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, September 2002; 27-30
- Rodriguez-Novoa S, Martin-Carbonero L, Barreiro P. Genetic factors influencing atazanavir plasma concentrations and the risk of severe hyperbilirubinemia. *AIDS* 2007; 21: 41-6
- Rodriguez-Novoa S, Barreiro P, Rendon A. Plasma levels of atazanavir and the risk of hyperbilirubinemia are predicted by the 3435C→T polymorphism at the multidrug resistance gene 1. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 291-5
- Borras-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Borras C. Adverse cutaneous reactions associated with the newest antiretroviral drugs in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 879-88
- Kong H, Myers S. Cutaneous effects of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Dermatologic Therapy* 2005; 18: 58-66
- Leclercq P, Roudière L, Viard JP. Complications graves des traitements antirétroviraux. *Réanimation* 2004; 13: 238-48
- Ouagari Z, Tubiana R, Mohand H. Skin rash associated with atazanavir; report of three cases. *AIDS* 2006 May 12; 20(8):1207-8
- Walkty A, Smith D, Lopko B. Severe skin rash associated with atazanavir. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2009; 20 (1): e10-e12
- Jean-Pastor M.J. Critères d'imputabilité des atteintes cutanées médicamenteuses. *Thérapie* 2002; 57(3): 265-8
- Daudon M, Jungers P. Drug-induced renal calculi: epidemiology, prevention and management. *Drugs* 2004; 64 (3): 245-75
- Pacanowski J, Poirier JM, Petit I. Atazanavir urinary stones in an HIV-infected patient. *AIDS* 2006; 20 (16): 2131
- Chang R. H, Pella M. Atazanavir urolithiasis. *N Engl J Med* Nov 2006; 355(20): 2158-9
- Couzigou C, Daudon M, Meynard JL. Urolithiasis in HIV-positive patients treated with atazanavir. *Clin Infect Dis* 2007; 45(8): 105-8
- Chan-Tack KM, Truffa MM, Struble KA. Atazanavir-associated nephrolithiasis: cases from the US Food and Drug Administration's adverse event reporting system. *AIDS* 2007; 21(9): 1215-8
- Anderson P, Lichtenstein K, Gerig N. Atazanavir-containing renal calculi in an HIV-infected patient. *AIDS* 2007; 21(8): 1060-2
- Izzedine H, M'rad M, Bardier A. Atazanavir crystal nephropathy. *AIDS* 2007; 21(17): 2357-8
- The European Medicines Agency - Committee for Proprietary Medicinal products - "European Public Assessment Report (EPAR) - Telzir® - Scientific Discussion" 12 July 2004: 34 pages <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/telzir/telzir.htm>
- Eron J, Yeni P, Gathe J. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006; 368: 476-82
- Caumes E. Exanthèmes médicamenteux liés aux antirétroviraux. *Viral* 1999; 21: 11-6
- Bocquet H, Roujeau JC. Les réactions cutanées sévères induites par les médicaments. *Rev fr Allergol* 1997; 37: 651-9
- Tas S, Simonart T. Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome). An update. *Dermatology* 2003; 206: 353-6
- Sulkowski MS. Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 38 (suppl 2): 90-7
- Nunez M., Soriano V. Hepatotoxicity of antiretrovirals, incidence, mechanisms and management. *Drug safety* 2005; 28 (1): 53-66
- Bourlière M, Duclos-Vallée JC, Pol S. Foie et antirétroviraux : hépatotoxicité, stéatose et monitoring en cas d'hépatopathie. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31: 895-905

41. Sulkowski MS. Management of hepatic complications in HIV-infected persons. *The Journal of Infectious Diseases* 2008; 197 (suppl 3): 279- 93
42. European Medicines Agency-CHMP. European Public Assessment Report Aptivus (first published)-Scientific discussion. 37 pages; 04 Nov 2005 <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/aptivus/aptivus.htm>
43. Hicks Ch, Cahn P, Cooper D. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the randomized evaluation of strategic intervention in multi-drugs resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet* 2006; 368: 466-75
44. Gathe JC Jr, Pierone G, Piliero P. Efficacy and safety of three doses of tipranavir boosted with ritonavir in treatment- experienced HIV type-1 infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23: 216-23
45. Prescrire Rédaction. Tipranavir (Aptivus[®]), un inhibiteur de la protéase du VIH, en dernier recours. *Rev Prescrire* 2006; 26 (275): 573-4

Correspondance et offprints : *Eric Balayssac*, Service de Pharmacologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Cocody, BP 958, Abidjan 25, Côte d'Ivoire.
E-mail : ebalayssac@yahoo.fr