

À PROPOS DE L'AUTEUR

Aaron Wong, MD, FRCPC

Le Dr Aaron Wong est le directeur du programme de résidence du département de dermatologie et des sciences de la peau de l'Université de la Colombie-Britannique. Il est professeur adjoint d'enseignement clinique. Sa clinique est située à l'hôpital Saint-Paul, où il concentre ses travaux sur les affections dermatologiques associées au VIH. Il a également un cabinet en milieu communautaire à New Westminster, en Colombie-Britannique.



ÉTUDE DE CAS : HOMME DE 30 ANS, SÉROPOSITIF AU VIH, ATTEINT DE PSORIASIS

Un homme de 30 ans qui présente des antécédents avérés de psoriasis vous consulte à votre clinique de dermatologie. Le patient a contracté le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), son état de santé est bien contrôlé par un nouveau traitement antirétroviral (ARV) appelé Biktarvy^{MD}. Sa charge virale est indétectable et sa numération des lymphocytes T CD4 est normale. Autrement, il est en bonne santé. Lors du bilan clinique, il mentionne que son partenaire est séronégatif au VIH et qu'il suit un traitement de prophylaxie préexposition (PrEP). Il a développé des taches brunes au visage et se demande si le PrEP peut en être la cause. Son partenaire souhaite également consulter un dermatologue.

Le patient commence à prendre un traitement par mousse topique contenant du calcipotriol et du dipropionate de bétaméthasone. La photothérapie l'intéresse.

Lorsque vous prenez connaissance des données sur Biktarvy^{MD}, vous vous rendez compte qu'il provoque des « éruptions » et vous vous interrogez sur les interactions avec l'acitrétine, la cyclosporine ou le méthotrexate. Biktarvy^{MD} est composé de bictégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alénamide, mais il ne contient pas de ritonavir.

Le VIH et sa prise en charge ont considérablement évolué depuis 30 ans. Le virus peut être complètement supprimé par un traitement antirétroviral (ARV), anciennement connu sous le nom de traitement antirétroviral hautement actif (TAHA). Des études par cohortes menées en Europe et en Amérique du Nord ont confirmé que l'accès aux ARV et l'instauration précoce du traitement permettent d'améliorer la survie et l'espérance de vie. Lorsqu'un patient a accès aux ARV, le traitement peut être instauré sans égard au seuil de sa numération des lymphocytes T CD4 ou de sa charge virale. Le traitement est généralement recommandé après l'établissement du diagnostic de VIH²⁵.

Questions à se poser :

- Quelles sont les nouvelles données pertinentes concernant les nouveaux antirétroviraux et les acronymes?
- L'administration interlésionnelle ou topique de corticostéroïdes en concomitance avec la prise d'un inhibiteur de protéase, comme le ritonavir, devrait-elle être une source de préoccupation?
- Qu'en est-il de l'utilisation de médicaments systémiques, comme l'acitrétine, le méthotrexate ou la cyclosporine, en association avec des antirétroviraux?

Récapitulation des acronymes liés au VIH

Les réactions cutanées liées au VIH peuvent être attribuables à l'infection virale elle-même, soit une infection opportuniste (IO), au traitement pour combattre le virus ou aux IO elles-mêmes.

Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) est un phénomène par lequel la réponse inflammatoire visant à combattre un organisme infectieux est excessive, et qu'elle s'intensifie à mesure que l'immunité de l'hôte se rétablit (c.-à-d. augmentation du nombre de lymphocytes T auxiliaires ou CD4+) dans le cadre d'un traitement ARV. Les patients qui font l'objet d'un diagnostic à un stade plus avancé de l'infection au VIH sont plus vulnérables, ce qui se manifeste généralement sous la forme d'infections plus généralisées, comme des infections par le virus herpès simplex, le zona, des verrues, le molluscum, des infections à levure ou des infections par dermatophytes. Les séquelles non infectieuses comprennent le lupus, l'alopécie étendue ou la folliculite¹.

Des essais comparatifs fiables, avec répartition aléatoire des sujets, portant sur la prophylaxie préexposition, ou PrPE, ont démontré l'efficacité du traitement d'association par fumarate de ténofovir disoproxil et emtricitabine (TDF-FTC ou Truvada^{MD}) dans la prévention de la transmission du VIH. Ce traitement a donc été homologué par Santé Canada pour cette indication^{2,3,4}.

La prophylaxie post-exposition (PPE) peut être non professionnelle (nPPE) ou professionnelle. Le traitement d'association par fumarate de ténofovir disoproxil et emtricitabine (version générique ou comprimés de marque Truvada^{MD}) est également utilisé à cette fin. Les habitudes de vie et les interventions comportementales continuent à jouer un rôle essentiel dans la prévention de l'infection au VIH, et ce, même en présence de la PPE et de la PREP⁵.

Antirétroviraux - nouveaux et anciens

La thérapie antirétrovirale contre le VIH, combine les éléments suivants⁸ :

- 1) Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (INTI)
- 2) Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)
- 3) Inhibiteur de protéase (IP)
- 4) Inhibiteurs de l'intégrase
- 5) Antagonistes du CCR5

Le traitement antirétroviral a fait place à la combinaison de différents types d'ARV en un seul comprimé à prise quotidienne. Cette présentation plus pratique comprend notamment des médicaments de marque comme :

Genvoya^{MD} (elvitégravir + cobicistat + emtricitabine + ténofovir alafénamide)

Odefsey^{MC} (emtricitabine + rilpivirine + ténofovir alafénamide)

Biktarvy^{MD} (bictégravir + emtricitabine + ténofovir alafénamide)

Stribild^{MD} (cobicistat + elvitégravir + emtricitabine + ténofovir disoproxil)

Atripla^{MD} (éfavirenz + emtricitabine + ténofovir disoproxil)

Complera^{MD} (emtricitabine + rilpivirine + ténofovir disoproxil)

De nombreux traitements plus récents à prise quotidienne contiennent un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (INTI), le ténofovir alafénamide (TAF) en l'occurrence, plutôt que du fumarate de ténofovir disoproxil (TDF). Le TAF présente des avantages par rapport au TDF, y compris une activation sélective au niveau cellulaire (alors que le TDF s'active dans le sang), une néphrotoxicité moindre et une diminution de la réduction de la densité minérale osseuse. Le TDF peut toutefois être associé à une élévation moindre du cholestérol et peut s'avérer bénéfique chez les personnes atteintes de dyslipidémie^{6,7}.

Habituellement, les patients tolèrent bien leur traitement par ARV, de sorte que les effets muco-cutanés indésirables sont l'exception, plutôt que la règle. Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) appartiennent à la classe d'ARV le plus souvent associé à une toxicité cutanée, tout particulièrement les éruptions morbilliformes. Les éruptions morbilliformes se résorbent généralement, même si le traitement pharmacologique est maintenu. Par conséquent, les médecins peuvent traiter les éruptions cutanées lorsque les patients en expriment le souhait. La névirapine, en particulier, a été associée à des éruptions morbilliformes, à l'hypersensibilité aux médicaments et au syndrome de Stevens-Johnson / nécrolyse

épidermique toxique (SJS/NET)⁹. Dans les pays en développement, la névirapine est souvent associée au SJS/TEN chez les patients atteints du VIH/SIDA. Les effets indésirables signalés comme étant des « éruptions cutanées » n'ont pas été clairement définis dans le cadre des essais cliniques qui ont servi de base à la mise en marché de ces médicaments. Par conséquent, la détermination des effets indésirables cutanés demeure imprécise pour un bon nombre de ces médicaments.

VIH et lipodystrophie

La lipodystrophie antirétrovirale se manifeste par divers changements dans la composition des graisses du corps et du visage. Des anomalies métaboliques accompagnent souvent la lipodystrophie, notamment une dyslipidémie et une mauvaise tolérance au glucose. La lipoatrophie se produit au niveau des coussinets adipeux temporaires et buccaux au visage, les membres et les fesses, tandis que la lipohypertrophie se produit dans l'abdomen, la région dorso-cervicale (« bosse de bison ») et le tissu mammaire (gynécomastie). Au départ, ces résultats ont été attribués aux inhibiteurs de protéase (IP). Maintenant, ils sont toutefois fortement associés aux INTI, tout particulièrement la stavudine et la didanosine, ainsi qu'aux INNTI, comme l'éfavirenz^{10,11,13}.

Interactions entre les médicaments inhibiteurs de protéase

Le ritonavir est un inhibiteur de la protéase qui stimule la fonction des autres IP par l'inhibition de la voie des cytochromes P450 3A4. Cette inhibition réduit la dégradation des autres IP, ce qui fournit ainsi l'effet « stimulant » susmentionné. Les autres médicaments métabolisés par cette voie, comme les corticostéroïdes et la cyclosporine, soit deux traitements utilisés relativement souvent en dermatologie, doivent être abordés avec prudence. Le syndrome de Cushing iatrogène (SCI) a été signalé en association des injections épidurales, intra-articulaires ou intramusculaires de 40 mg ou plus d'acétonide de triamcinolone. Aucun

Tableau 1
Effets muco-cutanés indésirables associés aux antirétroviraux^{10,11,12}.

CLASSE DE MÉDICAMENTS	MANIFESTATIONS MUCO-CUTANÉES COURANTES
INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INTI)	
Zidovudine	Hyperpigmentation des ongles et des muqueuses
Abacavir*	Syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir : « éruption maculopapuleuse », urticaire, érythème diffus, érythème polymorphe, éruption targetoïde, éruption morbilliforme, réaction avec éosinophilie et symptômes systémiques, syndrome d'hypersensibilité aux médicaments, syndrome de Stevens-Johnson (SJS)/nécrolyse épidermique toxique (NET) * Le dépistage de l'allèle positif HLA-B*5701 réduit considérablement le risque de développer une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir.
Stavudine	Lipodystrophie
Emtricitabine	Xérosis et éruptions de morphologie diverse (maculopapuleuses, vésiculaires, pustulaires)
INHIBITEURS NUCLÉOTIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	
Ténofovir	Éruption cutanée spontanément résolutive avec éruption morbilliforme, éruptions vésiculaires et urticaire; l'incidence globale est faible
INHIBITEURS NON NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INNTI)	
Névirapine	Éruption morbilliforme (jusqu'à 28 %) et symptômes systémiques, syndrome d'hypersensibilité aux médicaments, SJS, NET; ulcères buccaux et pustulose exanthématique aiguë généralisée
Éfavirenz	Éruption morbilliforme
Étravirine	Éruption morbilliforme
INHIBITEURS DE PROTÉASE (IP)	
Ritonavir	Paresthésie périphérique
Fosamprénavir	Éruption morbilliforme; le médicament contient un groupe caractéristique des sulfas
Atazanavir	Jaunissement de la peau et ictère scléral (en raison de la bilirubine non conjuguée)
Darunavir	Éruption morbilliforme spontanément résolutive
Indinavir	Éruptions morbilliformes, effets de type rétinopathe (perte de cheveux, chéilite, xérosis et paronychie) et lipohypertrophie; traitement peu utilisé
INHIBITEURS DE L'INTÉGRASE	
Elvitégravir	Peu de signalements dans ce groupe
Bictégravir	
Raltégravir	
INHIBITEUR DE LA FUSION DES RÉCEPTEURS CCR5	
Enfuvirtide	Réactions au point d'injection
Maraviroc	« Éruption » non définie pouvant atteindre jusqu'à 16,5 % des cas dans le cadre d'un essai préclinique

rapport publié ne fait toutefois état de cas associés à l'administration topique ou intralésionnelle de corticostéroïdes. Le syndrome iatrogène de Cushing a toutefois été associé à des stéroïdes topiques chez des patients qui n'étaient pas porteurs du VIH, de sorte que les effets du traitement par ritonavir ne doivent pas être ignorés^{14,15,16}. Nous ne disposons actuellement d'aucune ligne directrice de pratique ni de données cliniques suggérant une dose sûre. Le prestataire qui prodigue des soins contre le VIH au patient devrait alors être consulté

afin de déterminer si un autre régime thérapeutique non augmenté est conseillé lorsque le recours à un traitement intralésionnel est envisagé, surtout si la dose anticipée est élevée ou si des injections doivent être administrées régulièrement. Si un traitement intralésionnel est instauré, l'auteur suggère de diluer la dose d'acétonide de triamcinolone à 2,5 mg/ml ou moins, tout en maintenant la dose totale administrée à moins de 15 mg et en espaçant les injections de 8 à 12 semaines. Les patients qui présentent des signes de suppression surrénale ou de syndrome

de Cushing iatrogène doivent faire l'objet de tests plus poussés.

La cyclosporine est également affectée par l'inhibition du cytochrome P450 3A4 induite par le ritonavir. Si son utilisation est requise, des doses réduites et une surveillance des concentrations de cyclosporine peuvent s'avérer nécessaires pour prévenir une toxicité. Les données pharmacocinétiques à notre disposition recommandent une réduction de 5 à 20 % de la dose quotidienne de cyclosporine. Cette réduction pose un problème parce que la dose de cyclosporine est déterminée en fonction du poids et qu'elle peut varier de 2 à 5 mg / kg, selon l'indication. Lorsque le ritonavir et la cyclosporine sont utilisés en même temps, le vieil adage « commencer lentement et y aller lentement » devrait être adopté, ainsi qu'une surveillance active de leurs concentrations¹⁷.

Stribild^{MD} contient du cobicistat, de l'élvitégravir, de l'emtricitabine et du ténofovir. Le cobicistat est également un inhibiteur du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et des cas de suppression surrénale ont été signalés avec l'utilisation concomitante de corticostéroïdes administrés par inhalation, par voie intranasale ou par injections intra-articulaires^{18,19}.

Autres médicaments systémiques et VIH

L'acitrétine est un rétinoïde immunorégulateur couramment utilisé chez les patients atteints de psoriasis qui sont séropositifs au VIH. Il n'est pas métabolisé par la voie du cytochrome P450²⁰.

La documentation médicale publiée entre 1987 et 1995 fait état de résultats médiocres en matière d'innocuité ou d'infections opportunistes chez les patients séropositifs au VIH qui ont été traités par méthotrexate (MTX)²¹⁻²⁴. Ces données précèdent toutefois l'avènement de l'utilisation courante des ARV chez les patients séropositifs au VIH. Par conséquent, les patients présentaient peut-être une infection au VIH mal contrôlée. Dans certains

cas, les doses de méthotrexate étaient plus élevées que celles qui sont normalement utilisées en dermatologie. Le MTX peut être utilisé chez les patients qui présentent une infection au VIH bien contrôlée, à condition que des examens cliniques et des tests de laboratoire soient effectués régulièrement. Les vérificateurs en ligne des interactions médicamenteuses sont également utiles.

En bref

Les traitements contre le VIH ont beaucoup évolué et de nouvelles percées médicales laissent entrevoir des résultats encore meilleurs chez les patients. Il ne faut toutefois pas ignorer les effets cutanés indésirables associés aux médicaments existants et aux nouveaux traitements.

Références

1. Bosamiya SS. The immune reconstitution inflammatory syndrome. *Indian J Dermatol.* 2011;56(5):476-479. doi:10.4103/0019-5154.87114
2. Cohen MS et al. Preexposure prophylaxis for HIV—where do we go from here? *N Engl J Med.* 2012 Aug 2;367(5):459-61.
3. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. Thigpen MC et al. *N Engl J Med.* 2012 Aug 2;367(5):423-34.
4. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. Grant RM et al. *N Engl J Med.* 2010 Dec 30;363(27):2587-99.
5. Cohen, Myron S., et al. "Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy." *New England journal of medicine* 365.6 (2011): 493-505.
6. Hill, Andrew, et al. "Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate: is there a true difference in efficacy and safety?." *Journal of virus eradication* 4.2 (2018): 72.
7. Kauppinen, Kai Juhani, Pia Kivelä, and Jussi Sutinen. "Switching from Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide Significantly Worsens the Lipid Profile in a Real-World Setting." *AIDS patient care and STDs* 33.12 (2019): 500-506.
8. http://cfenet.ubc.ca/sites/default/files/uploads/Guidelines/BCCfE_Adult_ARV_Therapeutic_Guidelines_2020-03-31.pdf
9. Hoosen K, Mosam A, Dlova NC, Grayson W. An Update on Adverse Cutaneous Drug Reactions in HIV/AIDS. *Dermatopathology (Basel).* 2019;6(2):111-125.
10. Introcaso CE, et al. Cutaneous toxicities of antiretroviral therapy for HIV: part I. Lipodystrophy syndrome, nucleoside reverse transcriptase inhibitors, and protease inhibitors. *J Am Acad J Am Acad Dermatol.* 2010 Oct;63(4):563-9.
11. Introcaso CE, et al. Cutaneous toxicities of antiretroviral therapy for HIV: part II. Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors, entry and fusion inhibitors, integrase inhibitors, and immune reconstitution syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Oct;63(4):563-9.
12. <https://www.aids.gov.hk/ice/ice201604.pdf>
13. de Waal R, Cohen K, Maartens G. Systematic review of antiretroviral-associated lipodystrophy: lipoatrophy, but not central fat gain, is an antiretroviral adverse drug reaction. *PLoS One.* 2013;8(5):e63623.
14. Yombi, J.C., Maiter, D., Belkhir, L. et al. Iatrogenic Cushing's syndrome and secondary adrenal insufficiency after a single intra-articular administration of triamcinolone acetonide in HIV-infected patients treated with ritonavir. *Clin Rheumatol* 27, 79 (2008).
15. Schwarze-Zander C, et al. Triamcinolone and ritonavir leading to drug-induced Cushing syndrome and adrenal suppression: description of a new case and review of the literature. *Infection.* 2013 Dec;41(6):1183-7. doi: 10.1007/s15010-013-0506-z. Epub 2013 Jul 20.
16. Levine D, et al. Iatrogenic Cushing syndrome after a single intramuscular corticosteroid injection and concomitant protease inhibitor therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Oct;65(4):877-878.
17. Vogel M. et al. Management of drug-to-drug interactions between cyclosporine A and the protease-inhibitor lopinavir/ritonavir in liver-transplanted HIV-infected patients. *Liver Transpl.* 2004 Jul;10(7):939-44.
18. Lewis J, et al. A case of iatrogenic adrenal suppression after co-administration of cobicistat and fluticasone nasal drops. *AIDS* 2014; 28: 2633-39.
19. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/cobicistat-ritonavir-and-coadministration-with-steroid-risk-of-systemic-corticosteroid-adverse-effects>
20. Buccheri L, Katchen BR, Karter AJ, Cohen SR. Acitretin Therapy Is Effective for Psoriasis Associated With Human Immunodeficiency Virus Infection. *Arch Dermatol.* 1997;133(6):711-715. doi:10.1001/archderm.1997.03890420043005
21. Masson C, Chenebault JM, Leclech C. Is HIV infection contraindication to the use of methotrexate in psoriatic arthritis? *J Rheumatol.* 1995;22:2191.
22. Maurer TA, Zackheim HS, Tuffanelli L, et al. The use of methotrexate for treatment of psoriasis in patients with HIV infection. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31:372-375.
23. Duvic M, Johnson TM, Rapini RP, et al. Acquired immunodeficiency syndrome-associated psoriasis and Reiter's syndrome. *Arch Dermatol.* 1987;123:1622-1632.
24. Nakamura M, et al. Psoriasis treatment in HIV-positive patients: a systematic review of systemic immunosuppressive therapies. *Cutis.* 2018 Jan;101(1):38;42;56.
25. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV.* 2017 Aug;4(8):e349-e356.