

# CAS CLINIQUE

**Femme de 46 ans, 50 Kg, 1,65m VIH+ et asthmatique**

**•Asthme traité et contrôlé par:**

- Flixotide® ( fluticasone) 500 µg x 2 / j
- Foradil® ( formotérol) 12 µg x 2 / j

**• Introduction à J0 d'un traitement ARV par:**

- Combivir® 300/150mg( Zidovudine + lamivudine): 2 cp / j
- Viramune® ( Névirapine) 200mg x 2 / j
- Autres sérologies virales ( CMV, VHB, VHC....) négatives.
- Pas de consommation d'alcool, ni de drogues IV

J 30 • **Toxidermie** 1 mois après l'instauration du TTT ARV

⇒ Maintien de Combivir® + substitution de Viramune® par Reyataz® (atazanavir) 300mg / j + Norvir® (ritonavir) 100mg / j

⇒ Régression de la toxidermie.

J 60 • **Oedème facial cushingoïde sans signe du godet, ni fièvre**

⇒ Arrêt des ARV permettant une régression de l'œdème en 3 semaines.

J 82 ⇒ Réintroduction du Combivir® associé à:

Crixivan® (indinavir) 800mg x 2 / j + Norvir® (ritonavir) 100mg x 2 / j

J 85 • **Réapparition de l'oedème facial de type cushingoïde**

## II. Quelle conduite à tenir devant l'œdème facial?

1. Quel examen biologique demandez-vous?
2. Comment recherchez-vous la cause de l'œdème?
3. Quel mécanisme est mis en jeu?

## II. Réponses

1. **Un taux de cortisol plasmatique** qui permettra de confirmer l'hypercorticisme et l'inhibition de la fonction surrénalienne. Le seul médicament susceptible d'entraîner un hypercorticisme est la fluticasone bien que prescrite à des doses thérapeutiques.

2. Une recherche dans les bases de données: Vidal, Thériaque, Hepatox, Prescrire, Drugdex.... permet d'identifier une **interaction médicamenteuse ritonavir- fluticasone publiée** avec doses élevées et doses faibles de ritonavir (booster) chez adulte et enfant.

*Gillett MJ et al. AIDS 2005, Samaras K et al. J Clin Endocrin Metab 2005, Johnson SR et al. J.Pediatr 2006*

3. Mécanisme d'action: **le ritonavir est un inhibiteur du cytochrome P450 3A4 par lequel est métabolisé la fluticasone**. L'inhibition du CYP450 3A4 par le ritonavir entraîne une augmentation de l'exposition systémique à la fluticasone inhalée expliquant les signes d'hypercorticisme.

# III. Quelle est la conduite à tenir vis-à-vis du traitement antirétroviral?

- 1: Un nouvel arrêt du traitement antirétroviral?
- 2: Une modification du traitement antirétroviral en remplaçant Crixivan® + Norvir® par une autre antiprotéase?
- 3: Une modification du traitement antirétroviral en remplaçant Crixivan® + Norvir® par un INNTI?
- 4: Un maintien de la quadrithérapie actuelle?
- 5: Une déclaration de la toxidermie au CRPV?

# III. Réponses

**L'arrêt du traitement antirétroviral n'est pas recommandé, s'il est bien toléré:**

- le contrôle de la maladie VIH reste la priorité.
- Tous les IP sont inhibiteurs enzymatiques du CYP450 3A4.
- l'alternative avec les INNTI est exclue pour cette patiente suite à sa toxidermie imputée à la névirapine.

## **Réponses: 4 et 5**

**Le traitement en cours par Crixivan® + Norvir® est maintenu il faut donc envisager une alternative au traitement de fond de l'asthme par fluticasone.**

- la notification au CRPV de la toxidermie, bien que figurant au RCP et réversible, est nécessaire. Article R5144-19: "tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament qu'il a délivré doit le déclarer aussitôt au CRPV"

# IV. Quelle conduite à tenir vis-à-vis de la maladie asthmatique?

- 1: Diminuer les posologies de la fluticasone?
- 2: Substituer fluticasone par budésonide voie inhalée (Pulmicort®)?
- 3: Substituer fluticasone par béclo méthasone voie inhalée (Becotide®)?

# IV. Réponses

- Il faut chercher **un corticoïde non métabolisé par les isoenzymes hépatiques du CYP450 3A4** afin d'éviter l'interaction médicamenteuse avec les antiprotéases, à la fois inhibiteurs et substrats de ces isoenzymes.
- le budésonide est exclu car métabolisé par le CYP450 3A4

## Réponse 3

- la substitution est faite par **béclométhasone**, antiasthmatique **métabolisé majoritairement au niveau pulmonaire** et pour lequel il y a absence d'interactions publiées avec les ARV.