

Traitements Anti-Rétroviraux



Comment en réduire la toxicité ?

J.M. LANG - Tours 2004

ARV : Effets secondaires et Toxicité potentielle



⌘ LES ENJEUX :

- ⇒ acceptation, adhésion, poursuite du traitement
- ⇒ résistance et échec virologique
- ⇒ altération de la qualité de vie
- ⇒ augmentation de la co-morbidité
- ⇒ diminution de l'espérance de vie

ARV : Effets secondaires et Toxicité potentielle



- ⌘ Toxicité mitochondriale
- ⌘ Anomalies de la répartition des graisses
- ⌘ Troubles métaboliques
- ⌘ Risque cardio-vasculaire
- ⌘ Problèmes osseux :
 - ⊗ ostéoporose
 - ⊗ ostéonécroses
 - ⊗ capsulite rétractile de l'épaule

ARV : Effets secondaires et Toxicité potentielle



- ⌘ Effets secondaires individuels de chaque médicament
- ⌘ Interactions médicamenteuses
- ⌘ Risques si insuffisance hépatique ou rénale
- ⌘ Grossesse ou projet de grossesse
- ⌘ Quid du long terme ? Risque de cancer ?

ARV : Toxicité mitochondriale des INTI

⌘ Certes, effet de classe

⌘ Mais varie *in vitro* suivant les molécules

⊠ ainsi : ddC > ddi > d4T > AZT > 3TC

⊠ et : 3TC = FTC = abacavir = ténofovir

⌘ *In vivo* ? Changement d 'INTI ⇒ :

↓ lipoatrophie

↓ triglycérides

↓ lactate

ARV : Toxicité mitochondriale des INTI

- ⌘ ↑ lactate, acidose lactique et stéatose hépatique : plusieurs facteurs de risques
 - ⇒ dont durée d'exposition à INTI
 - ⇒ et nombre d'INTI : 3 > 2 > 1
 - ⇒ et type d'INTI (d4T, ddl...AZT)
- ⌘ après ↑ symptomatique du lactate: 3TC, abacavir et ténofovir sont possibles..... voire AZT (étude TARHEEL)

ARV : Toxicité mitochondriale des INTI: Manifestations



- ⊠ myopathie et cardiomyopathie (AZT)
- ⊠ polyneuropathie (ddC, ddI, d4T)
- ⊠ pancréatites (ddI, d4T....3TC)
- ⊠ stéatose hépatique (tous)
- ⊠ ↑ triglycérides, ↓ HDL-chol, etc...(d4T)
- ⊠ lipoatrophie (d4T, ddI AZT)
- ⊠ ↑ symptomatique du lactate, acidose lactique (d4T, ddI...AZT)

INTI : changer pour ↓ toxicité



⌘ Classique :

⊞ AZT → d4T ou d4T → AZT

⊞ ddi ⇔ ddC

⊞ ddi/ddC → 3TC

⌘ Prévention lipoatrophie

⊞ HAART avec d4T et IP → AZT/3TC/ABC
(John M et al. JAIDS 2003; 33:29-33)

⊞ GS 903 (3 ans) : Téno vs d4T +
3TC/EFV

INTI : changer pour ↓ toxicité



⌘ ↓ lipoatrophie :

- ⊞ étude MITOX : AZT ou d4T → ABC
- ⊞ John et al. : d4T/IP → AZT/3TC/ABC
- ⊞ Moyle et al. : d4T/IP ou INNTI → ABC
- ⊞ étude TARHEEL : d4T → AZT ou ABC
- ⊞ Garcia-Benayas et al. : d4T → ABC
- ⊞ GS 903 : d4T → ténofovir DF (TDF)
- ⊞ Moreno et al. (ICAAC 2003) : d4T → TDF

INTI : changer pour ↓ toxicité



⌘ **TARV initial** : meilleur cholestérol HDL si :

☑ TDF *vs* d4T (GS 903)

☑ ABC *vs* d4T + 3TC/EFV (étude ABCDE)

☑ ABC/3TC *vs* d4T/ddI (étude FIRST)

⌘ **Amélioration dyslipidémie si :**

☑ d4T → TDF (études RECOVER et LIPOTEST)

☑ d4T → TDF (Lafeuillade et al. JAIDS 2003)

☑ d4T → ABC (Moyle et al. JAIDS 2003)

Effets secondaires individuels des INTI



⌘ 1. Effets secondaires sévères avec arrêt obligatoire du traitement :

- ☒ ddC, ddI, d4T, AZT : mitochondriopathies (neuropathie, pancréatite, lipoatrophie, hyperlactatémie symptomatique, myopathie...)
- ☒ AZT et moelle osseuse (anémie, neutropénie)
- ☒ abacavir : réaction d'hypersensibilité

Effets secondaires individuels des INTI



⌘2. Les effets secondaires très particuliers

- ⊞ ulcérations orales/oesophagiennes : ddC
- ⊞ hyperpigmentation de la peau et ongles en rayures chez sujets à peau foncée : AZT
- ⊞ hyperpigmentation des paumes des mains et de la plante des pieds : emtricitabine ou FTC
- ⊞ gynécomastie de la d4T (avec ou sans ddi)

Effets secondaires individuels des INTI



⌘3. Les malaises digestifs du début du TARV

- ☒ nausée, vomissements, gastralgie, ↓ appétit (AZT, ddI, ténofovir... abacavir)
- ☒ diarrhée (ddI... ténofovir)
- ☒ flatulences (ténofovir)

⌘4. Les céphalées (AZT, d4T... abacavir)

Effets secondaires individuels des INTI



⌘5. Les médicaments à faible toxicité :

- ☒ 3TC et emtricitabine (FTC)
- ☒ abacavir une fois passé le cap de 6 semaines du risque d'hypersensibilité
- ☒ ténofovir si doutes levés:
 - ☒ sur densité minérale osseuse
 - ☒ sur risque d'atteinte rénale

IP : changer pour ↓ la toxicité



⌘ Effets secondaires immédiats

- ☒ digestifs : diarrhée, nausée, vomissements, etc...
- ☒ lithiase rénale et effets type rétinoïde : indinavir
- ☒ ↑ des triglycérides et du cholestérol total :
facteur prédictif = perturbations initiales
- ☒ rash
- ☒ hyperbilirubinémie libre : indinavir, atazanavir
- ☒ subictère, ictère : atazanavir

IP : changer pour ↓ la toxicité

⌘ Interactions médicamenteuses + + + +

⊗ isoforme CYP3A4 du CYP450 impliquée dans le métabolisme de >50% des médicaments

⊗ ritonavir : puissant inhibiteur des CYP450 en général et en particulier du CYP3A4

⇒ effets des IP sur autres médicaments + + + +

⇒ médicaments sur IP : ↓ ou ↑ concentrations

⇒ consulter les listes avant toute prescription

IP : Dyslipidémies



⌘ ↑ triglycérides et cholestérol total (à jeun)

⌘ facteur prédictif = existence avant TARV

⌘ facteurs de risque :

⊗ âge

⊗ obésité tronculaire

⊗ diabète

⊗ antécédents familiaux

⌘ tous les IP ? En collaboration avec d4T

IP : Dyslipidémies

Inégalités entre les IP

- ⌘ atazanavir a le meilleur profil
- ⌘ fosamprenavir semble favorable aussi (TG)
- ⌘ incidence élevée :
 - ⊞ ritonavir pleine dose
 - ⊞ LPV/r
 - ⊞ SQV/r < LPV/r dans essai MaxCmin2
 - ⊞ Nelfinavir (TG)
- ⌘ effet du rito faible dose au long cours

IP : Métabolisme glucidique



- ⊠ Résistance à l'insuline : >40%
- ⊠ Intolérance au glucose : 30%
- ⊠ Diabète de type 2 : 5-10%

⊠ indinavir + + + +

⊠ LPV/r + +

⊠ nelfinavir, saquinavir

⊠ meilleur profil : atazanavir, fosamprenavir

IP : Changer pour ↓ les problèmes métaboliques (1)

⌘ IP → abacavir

- ⊠ amélioration du cholestérol total et des TG
- ⊠ augmentation de la sensibilité à l'insuline

⌘ IP → EFV

- ⊠ amélioration sensibilité à insuline (3/7 études)
- ⊠ pas de changement du cholestérol total
- ⊠ évolution triglycérides très hétérogènes
- ⊠ ↑ HDL-C (4/7 dont ALIZE-ANRS 99)

IP : changer pour ↓ les problèmes métaboliques (2)

⌘ IP → nevirapine

- ⊞ augmentation sensibilité à insuline
- ⊞ amélioration cholestérol total et triglycérides
 - ⊞ 2/3 cohortes
 - ⊞ 3/3 études randomisées mais uniquement sur évolution par rapport à JO et non entre les bras tirés au sort
- ⊞ augmentation HDL-C

IP : changer pour diminuer les lipodystrophie

⌘ Lipo-atrophie

- ⊞ aucune amélioration de l'arrêt d'un IP
- ⊞ amélioration uniquement en changeant INTI

⌘ Lipo-accumulation :

- ⊞ problèmes des critères de définition
- ⊞ arrêt IP ne change pas accumulation tronculaire
- ⊞ études restent à faire

VIH et maladie coronaire



⌘ Incidence plus élevée chez VIH+ que VIH-

⌘ facteurs de risque

☒ traitement par IP (3 études de cohorte sur 5)

☒ et durée d'exposition aux IP (cohorte D.A.D. et cohorte du DMI-2)

☒ dans cohorte D.A.D. :


☒ ↑ cholestérol, ↑ triglycérides, diabète

☒ âge, sexe, tabagisme

INNTI : changer pour ↓ toxicité

- ⌘ Troubles neuro-psychiques : EFV → NVP
- ⌘ Cytolyse sévère : éviter les INNTI
- ⌘ Cytolyse modérée : éviter NVP ?
- ⌘ Problèmes cutanés sévères : éviter INNTI et abacavir
- ⌘ Quid des formes mineures d'éruptions ?
 - ⊞ ne pas augmenter la dose de NVP à J15
 - ⊞ changer pour EFV ? éviter abacavir

INNTI : changer pour ↓
toxicité




- ⌘ Meilleur profil lipidique de la NVP ?
- ⌘ Essai TRIZAL : sous-étude sur 40 sujets
 - ⊞ trithérapie avec INNTI (16 NVP, 4 EFV)
 - ⊞ 20 poursuivent et 20 → Trizivir®
 - ⊞ à 48 s : ↓ cholestérol total sous Trizivir®
- ⌘ Essai 2NN : NVP > EFV pour
 - ⊞ augmentation du HDL-c
 - ⊞ diminution du rapport CT : HDL-c

Arrêt EFV : ANALYSE RETROSPECTIVE DE COHORTE



- ⌘ Du 01/02/1998 au 01/07/2001
- ⌘ 368 personnes mises sous EFV
- ⌘ Arrêt pour effet secondaire présumé chez 58 personnes (15,8%)
- ⌘ Durée médiane sous EFV=69 semaines
- ⌘ Disparition chez 37 personnes (64% des arrêts) (10% des sujets traités)
 - CisiH Strasbourg, manuscrit en préparation

ARV : moduler pour ↓ toxicité



- ⌘ Le meilleur moment pour traiter
- ⌘ Choix des molécules et associations :
- ⌘ Changer sans compromettre l'efficacité
- ⌘ Dosages plasmatiques ⇒ adapter doses
- ⌘ Traitement intermittent : sécurité ?
- ⌘ Arrêt du TARV : conditions de sécurité