



Simplification et Amélioration des effets secondaires des traitements antirétroviraux

Simplification et Amélioration des effets secondaires des traitements antirétroviraux

Ne pas oublier avant tout

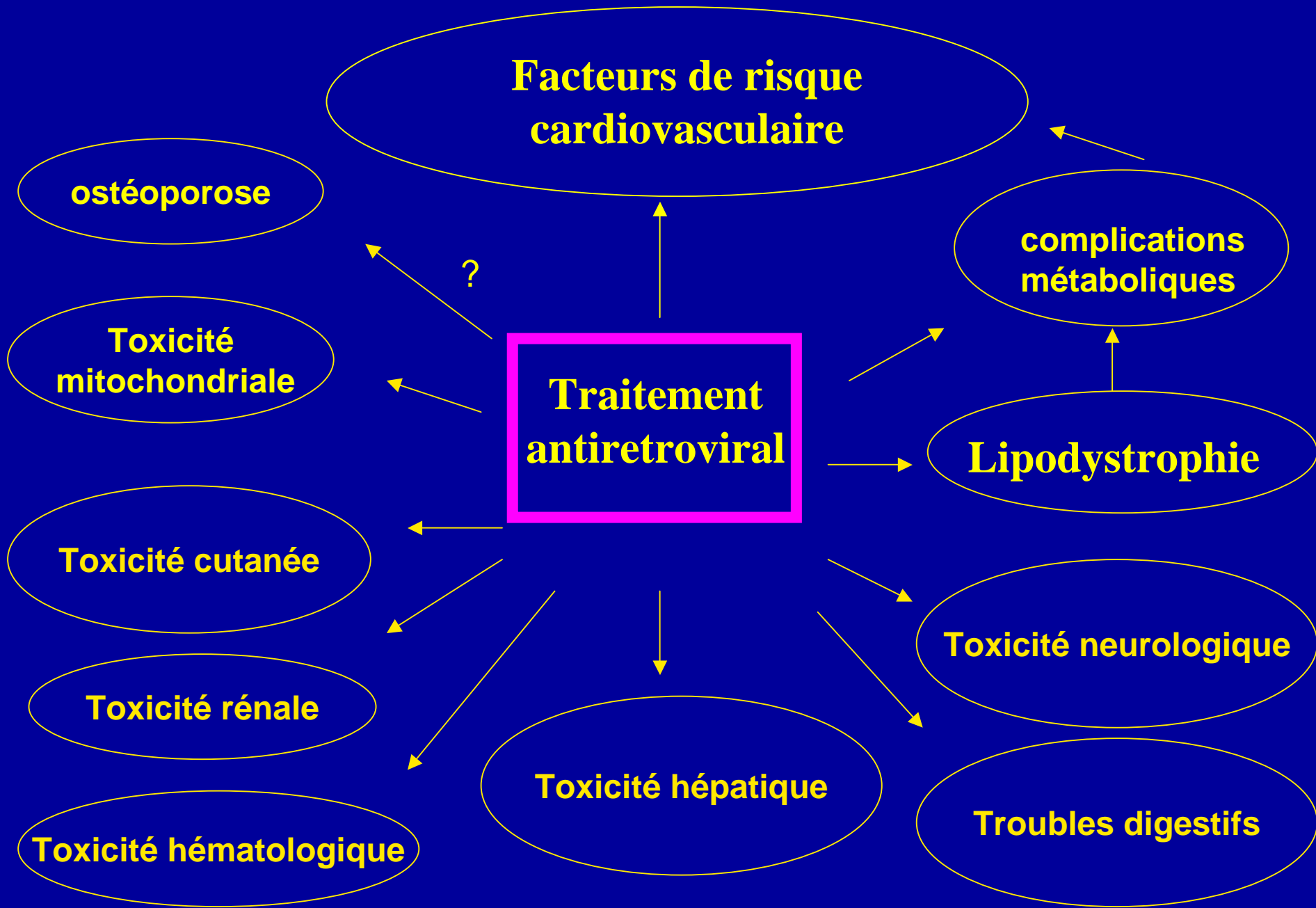
L'efficacité immuno-virologique

l'épargne de classes médicamenteuses pour les autres lignes de traitement

Les Interactions médicamenteuses

.....





Effets secondaires à court terme

- Toxicité cutanée
- Toxicité neurologique
- Toxicité hématologique
- Toxicité hépatique
- Toxicité rénale
- Troubles digestifs

Souvent précoces, régressifs et éventuellement accessibles à un traitement symptomatique préventif

Effets secondaires à moyen et long terme

- Complications métaboliques (stéatose hépatique)
- Lipodystrophie
- Risque cardio-vasculaire
- Toxicité mitochondriale

A mettre dans la balance bénéfice-risque avant chaque mise en route d'un traitement

Complications métaboliques induits par les antiviraux : les dyslipidémies

Sous IP : anomalies fréquentes (62 %) , de survenue rapide et stables dans le temps (y compris chez le volontaire sain, plus fréquentes chez des patients ayant des anomalies préexistantes)

- Augmentation des triglycérides (28 à 50 %)
- Augmentation cholestérol total (50 à 60 %)
- Augmentation LDL-cholestérol et des particules LDL petites et denses (50 à 60%)
- Diminution du HDL-cholestérol plus modeste (20 à 30 %)

Sous INTI : anomalies plus rares et survenant plus tardivement (32%)

- Dyslipidémie mixte plus modeste surtout hypertriglycéridémie (22 %)
- Hypercholestérolémie (11 %)
- Dépendante des molécules (d4t)

Complications métaboliques induits par les antiviraux : les anomalies glucidiques

Etudes

Incidence

Anomalies du métabolisme du glucose

(HOPS)

5-17 %

(étude australienne)

23 %

Hyperglycémie

15 % (hommes)

(SALSA)

6 % (femmes)

Intolérance au glucose

16,2 %

(APROCO)

Insulinorésistance

55 % (IPs), 27 % (NRTIs)

(Goebel, DAD)

15 %

Diabète

(APROCO, SALSA, Duong, Martinez, DAD)

2,4-4,4 %

Complications métaboliques induits par les antiviraux : les anomalies glucidiques

Données de la cohorte Aproco (674 VIH +)

- 4 % de patients avec un diabète à 1 an, 9 % à 3 ans
- 17 % des hommes avec intolérance au glucose augmentant à 27 % à 3 ans, 25 % des femmes stable entre 1 et 3 ans
- **Facteurs de risque de survenue d'une hyperglycémie : Age, BMI plus élevé, Exposition à l'IDV**

Données d'une cohorte américaine (568 VIH+, 710 VIH -)

- Diabète : **14 %** chez les VIH + vs 5 % chez les VIH- (odd ratio : 4,4 après ajustement sur l'âge et l'IMC)
- Au cours de l'évolution, le risque d'hyperglycémie ou de diabète est de **1,8**, le risque de diabète est de **3** chez les VIH + sous traitement
- **Facteurs de risque : IP, d4t ou EFV**

Saves M. CID 2002;34:1396-405, Brown TT, Abstract 73, CROI 2004

Syndrome de lipodystrophie

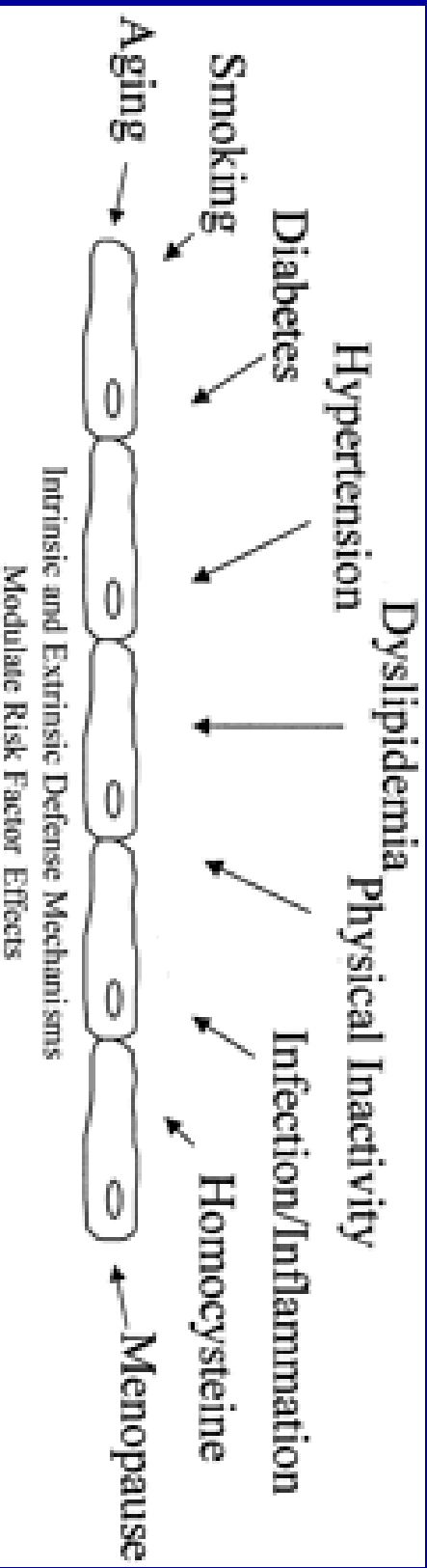
lipodystrophie chez 61% des patients (cohorte Aproco)

- Lipoatrophie (présence d'au moins un signe) : 21 % plus fréquente chez
 - Les sujets plus âgés
 - Les sujets exposés le plus longtemps à la d4T
 - Toxicité mitochondriale
- Lipohypertrophie (présence d'au moins un signe) : 17 % plus fréquente chez
 - Les femmes
 - Les sujets avec une plus grande modification des CD4
 - Les sujets exposés au saquinavir
 - Les sujets exposés le plus longtemps au 3TC
- Syndrome mixte : 24 %

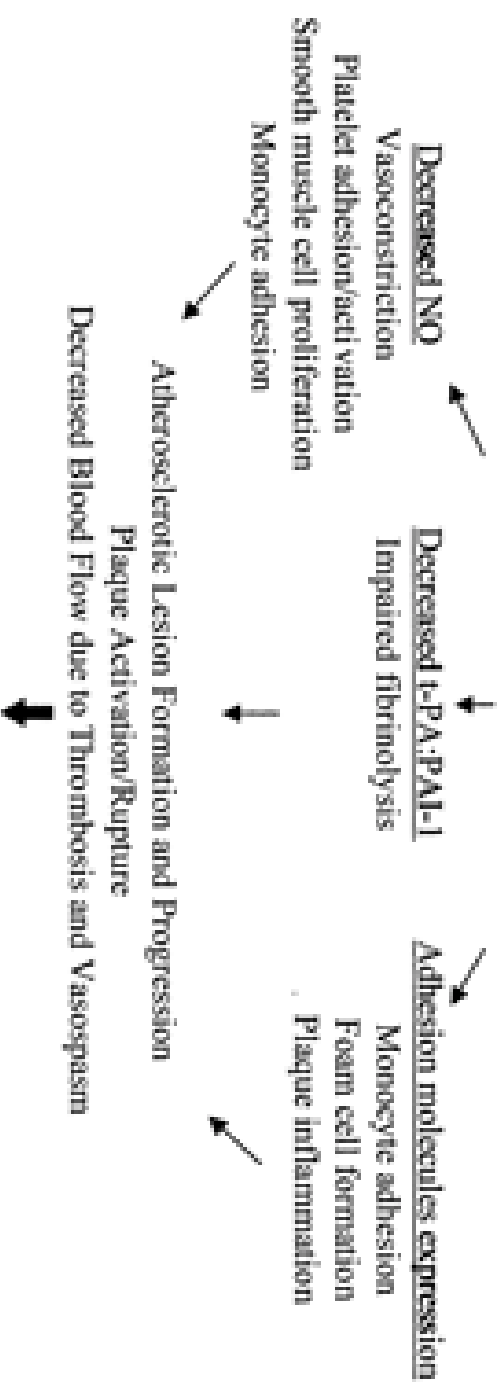
Syndrome de lipodystrophie

Anomalies métaboliques des patients avec et sans lipodystrophie

Lipodystrophie	oui	non
N =	300	164
Hypertriglycémie (1)	35 %	20 %
Hypercholestérolémie (2)	62 %	48 %
Altérations du métabolisme glucidique (3)	25 %	16 %
(1) ou (3)	46%	30%
(1), (2) ou (3)	74 %	60 %



Endothelial Dysfunction



Surisque cardiovasculaire

Incidence événements CV et VIH

Etudes Période d'observation	Nbre VIH+	Nbre événements CV	Nbre IP	Durée IP (mois)	IP+ Versus IP-
Bozette 1993-2001	36 766	1207 (admissions)	15 296	16	Pas de différence
Klein 1996-2001	4159	47 (IDM)	2633	32	Pas de différence
Holmberg 1993-2002	5672	21 (IDM)	3247	42	Risque augmenté IP+
DAD 1999-2002	23 468	129 (IDM)	15 723	30	RR augmenté de 26 % /an expo
Mary-Krause 1996-1999	34 976	60 (IDM)	21 906	34	SMR 3,6 IP> 30 vs18 mois

Surisque cardiovasculaire

Incidence maladie coronaire et VIH

Cohorte APROCO

- Comparaison de la distribution des facteurs de risque cardiovasculaire (hommes de 35-44 ans)
- 223 patients infectés par le VIH inclus dans APROCO à M12 ou M20 du suivi sous IP, 527 sujets inclus dans MONICA
- Les sujets VIH ont un tabagisme plus fréquent (57 vs 33 %) , un rapport taille/hanche, une triglycéridémie (1.90 vs 1.27 g/l) plus élevés, une HDL-cholestérolémie moyenne plus faible (0.44 vs 0.50 g/l)
- **Leur risque de développer une maladie coronarienne à 5 ans est de 20 % supérieur (RR = 1.20)**

Leport, CID 2002)

Estimated 10-year CHD risk and risk factors in 721 subjects in Norway

	HAART patients (n = 219)	Controls (n = 438)	HAART-naïve patients (n = 64)
Estimated CHD risk >20%	11.9%**	5.3%	6.3%
Mean estimated CHD risk (%)	8.79±0.60*	6.97±0.32	6.78±0.95
Daily smoking	54.5%**	30.1%	56.3%**
Self-reported diabetes mellitus	2.7%	1.9%	3.1%
Systolic blood pressure >140 mmHg	14.2%	18.7%	7.8%*
Mean systolic blood pressure r(mmHg)	125±16**	130±17	119±15**, ****
Cholesterol >6.2 mmol/l	36.1%**	21.7%	9.4%*, ****
Mean cholesterol (mmol/l)	5.8±1.4**	5.5±1.0	4.7±1.1**, ****
HDL cholesterol <0.9 mmol/l	19.6%**	7.1%	26.6%**
Mean HDL cholesterol (mmol/l)	1.27±0.45**	1.35±0.37	1.10±0.34**, ***

*P<0.05 versus controls, **P<0.01 versus controls, ***P<0.05 versus HAART patients, ****P<0.01 versus HAART patients

Simplification et amélioration des effets secondaires

Prise en charge à la première ligne de traitement

- **Evaluation du bénéfice risque du traitement**

Avant tout efficacité immunovirologique

mais possible choix actuel vers des molécules moins délétères à moyen terme sur le métabolisme lipidique et glucidique

Switch rapide des traitements dyslipidémiants

- **Recherche des facteurs de risque et évaluation du risque cardiovasculaire (échelle de risque)**

Simplification et amélioration des effets secondaires Prise en charge à la première ligne de traitement

- **Essais thérapeutiques**

Essai tenofovir versus d4T en combinaison avec 3TC/EFV

S144	n = 170	n = 169
Succès viro(<400)	76,3 %	72,1 %
TG	+ 1mg	+ 134 mg*
Chol T	+ 30 mg	+ 58 mg*
LDLc	+ 14 mg	+ 26 mg*
HDLc	+ 9 mg	+ 6mg
Lipodystrophie	3 %	19 %*
Densité osseuse (vertèbrale)	- 2,2 %	- 1 %*

Simplification et amélioration des effets secondaires Prise en charge à la première ligne de traitement

- **Essais thérapeutiques**

Comparaison ATZ/NFV associé à d4T/3TC (n = 467)

S48	ATZ 400mg	ATZ 600 mg	NFV
Succès viro	64 %	67 %	53 %
TG	+ 7,2 %	+ 7,6 %	+ 49,5 %*
LDLc	+ 5,2 %	+ 7,1 %	+23,2 %*

Complications métaboliques Carr JAIDS, 2003

Antiretroviral drugs, antiretroviral effects on lipid and glucose metabolism

	Lipids	Glucose
Protease inhibitors		
Amprenavir	↑ chol/TG	No ▲ insulin sensitivity
Atazanavir	No change	No Change
Indinavir	No ▲ in HIV- at 4wks, no data in HIV+	Insulin resistance at 12 hours in HIV-
Lopinavir	↑ chol/TG	Insulin resistance at 12 hours in HIV-
Nelfinavir	↑ LDLchol/TG ↓ HDLchol	No ▲ insulin sensitivity
Ritonavir	↑ chol/TG HIV- and HIV+	No data
Saquinavir	No ▲ in HIV- at 4weeks	No data
NNRTIs		
Efavirenz	↑ chol +/- HDL/TG	No data
Nevirapine	↑ HDL chol	No data
NRTIs	↑ chol/TG with d4T	↑ insulin resistance and lipoatrophy

Simplification et amélioration des effets secondaires

Prise en charge à la première ligne de traitement

- **Evaluation du bénéfice risque du traitement**

Avant tout efficacité immunovirologique

mais possible choix actuel vers des molécules moins délétères à moyen terme sur le métabolisme lipidique et glucidique

Switch rapide des traitements dyslipidémiants

- **Recherche des facteurs de risque et évaluation du risque cardiovasculaire (échelle de risque)**

Facteurs de risque « classiques »

MODIFIABLES ⁽¹⁾	NON MODIFIABLES ⁽¹⁾
<ul style="list-style-type: none">● Cholestérol total et LDL-C (> 1,3 - 2,2 g/l selon FR) ^(1, 2, 3)● HDL-C (< 0,35 g/l)● HTA (PA ≥ 140/90 mmHg* ou tt antihypertenseur en cours)● Diabète● Tabagisme en cours <p>Facteur protecteur : HDL-C > 0,60 g/l (> 1,6 mmol/l) doit faire soustraire « un risque » au score de niveau de risque</p>	<ul style="list-style-type: none">● Age (homme ≥ 45 ans, femme ≥ 55 ans ou femme ayant une ménopause précoce sans estrogénothérapie substitutive)● Antécédents familiaux de maladies coronaires précoces (IDM ou mort subite avant 55 ans chez le père ou un parent du 1^{er} degré de sexe masculin ; ou avant 65 ans chez la mère ou un parent féminin du 1^{er} degré) ou d'artériopathie quel que soit le siège● Antécédents personnels de maladies coronaires patente (IDM ou angine de poitrine) ou d'artériopathie quel que soit le siège

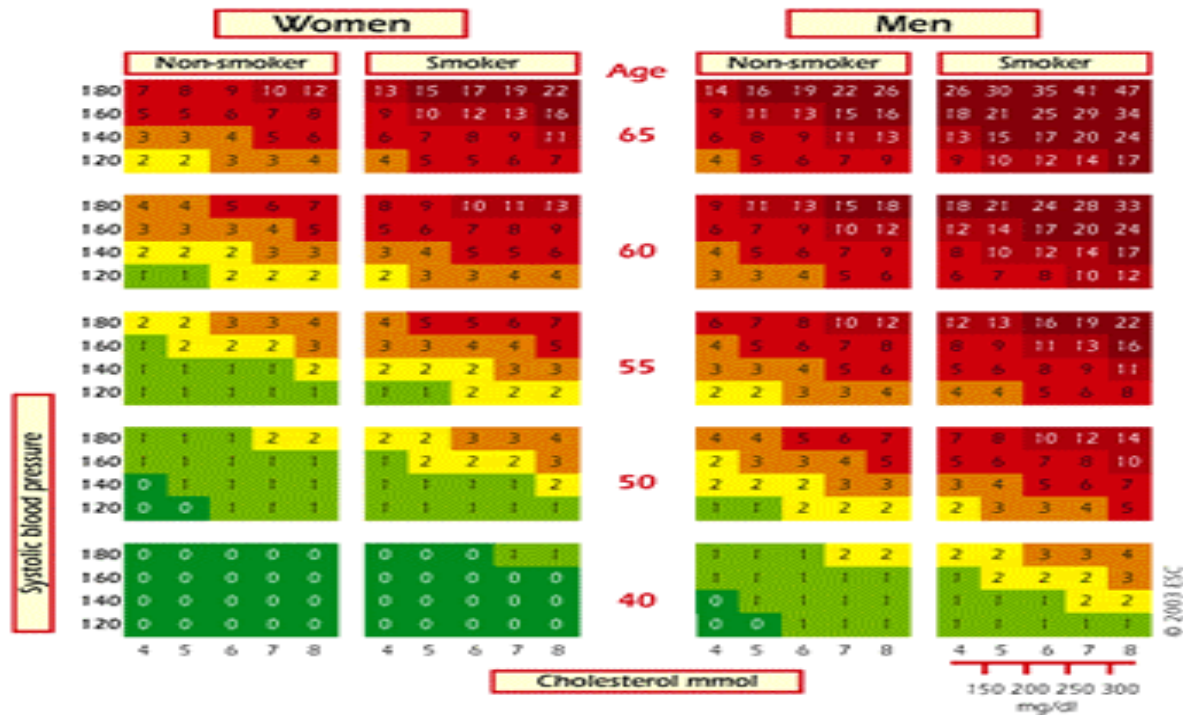
*Valeurs retrouvées lors de plusieurs mesures.

Simplification et amélioration des effets secondaires

Prise en charge à la première ligne de traitement

Figure 1

10 year risk of fatal CVD in **high risk** regions of Europe by gender, age, systolic blood pressure, total cholesterol and smoking status



© 2003 ESC

Simplification et amélioration des effets secondaires
Prise en charge à la première ligne de traitement

Prise en compte des FDR

- **Prise en charge du tabagisme** (consultation anti-tabac, patch ...)
- **Activité physique à encourager**
- **Régime alimentaire équilibré**
- **Traitement de l'HTA** (éviter les molécules néphrotoxiques)
- **Traitement éventuel de troubles métaboliques**

Simplification et amélioration des effets secondaires
Prise en charge au cours du suivi

**Recherche des facteurs de risque et
évaluation du risque cardiovasculaire
(échelle de risque) au moins une fois
par an**

- **Switch vers des traitements avec des
profils moins lipidogènes**

Simplification et amélioration des effets secondaires

Prise en charge des troubles métaboliques

- Evaluations biologiques des lipides à réaliser dans des conditions contrôlées : sujet strictement à jeun depuis 12 heures au moins /4 à 6 mois
- Valeurs de référence = valeurs souhaitables à différencier des seuils d'intervention thérapeutique
 - TG < 2 g/l ou 2,2 mmol/l
 - CT < 2 g/l ou 5,2 mmol/l
 - LDL-C calculé à partir du HDL-C par la formule de Friedewald
 - si TG < 4g/l < 1,6 g/l ou 4,1 mmol/l
 - < 1,3 g/l ou 3,4 mmol/l
 - HDL-C > 0,5 g/l ou 1,3 mmol/l chez la femme et 0,4 mmol/l chez l'homme

Simplification et amélioration des effets secondaires

Prise en charge des troubles métaboliques

- Evaluations biologiques de la glycémie à réaliser dans des conditions contrôlées : sujet strictement à jeun depuis 8 heures au moins/ 4 à 6 mois
- Valeurs de référence = valeurs souhaitables à différencier des seuils d'intervention thérapeutique
 - Glycémie à jeun < 1,1 g/l ou 6,1 mmol/l
(Glycémie entre 6,1 et 7 mmol/l = hyperglycémie à jeun, > 7 mmol/l ou 1,26 g/l = diabète)
 - insulinémie à jeun utile pour rechercher une insulino-résistance 5-15 mUI/l ou 30-90pmol/l en radioimmunologie ou 10-12mUI/l sur dosages spécifiques
 - Calcul du HOMA (homeostasis model assessment) formule $G_0(\text{mmol/l}) \times I_0 (\text{mU/l}) / 22.5 = 1$ pour un sujet idéal ($G_0 = 4,5$ mmol/l et insulinémie = 5mUI/l) = 3 résistance à l'insuline
 - HGPO

Simplification et amélioration des effets secondaires
Prise en charge au cours du suivi

Prise en charge des facteurs métaboliques

Activité physique

Règles hygiéno-diététiques

Traitement médicamenteux

Hypolipémiant (statines, fibrates)

Antidiabétiques oraux (metformine, glitazones)

Simplification et amélioration des effets secondaires Prise en charge au cours du suivi

Prise en charge du risque cardiovasculaire

- **Si à haut de risque de MCV :**
≥ + de 3 FDRCV ou ATCD AVC, IDM ou DT
**→ cs cardio → traitement médical (aspirine)+
objectif lipidique**
- **Proposition d'une prise en charge à la recherche
d'une ischémie silencieuse**
(épreuve d'effort, doppler des vaisseaux du cou, échocardiographie)

**Simplification et amélioration des effets secondaires
Prise en charge au cours du suivi**

**Recherche des facteurs de risque et
évaluation du risque cardiovasculaire
(échelle de risque) au moins une fois
par an**

- **Switch vers des traitements avec des profils moins lipidogènes**

Simplification et amélioration des effets secondaires Prise en charge au cours du suivi

Essais cliniques

Etude de switch sans IP (NEFA)

**Amélioration des profils lipidiques et parfois
glycémiques par rapport aux bras poursuivant les IP**

**Comparaison des Profils lipidiques et glucidiques des
IP et leur efficacité immunovirologique
(ATZ/lopinavir, Saquinavir/lopinavir)**

Simplification et amélioration des effets secondaires Prise en charge au cours du suivi

Essais cliniques montrant des possibilités
d'amélioration de la lipodystrophie

Etude ABV/d4T (+3TC/EFV)

moins de lipodystrophie dans le bras ABV

(2,7 % vs 20%) à 48 semaines

Switch d4T vers ABV ou AZT quelques espoirs

CONCLUSION (1)

Simplification des effets indésirables

rendues possibles en anticipant et en prévenant les risques de survenue

Par l'utilisation de combinaisons

thérapeutiques efficaces et moins toxiques à court et à moyen terme

Par la coopération du patient à son

«programme » thérapeutique

CONCLUSION (2)

Amélioration des effets indésirables rendues possibles en recherchant systématiquement leur survenue

Dépistage des complications métaboliques et des lipodystrophies

Prévention primaire du risque cardiovasculaire