



# **Simplification et Amélioration des effets secondaires des traitements antirétroviraux**

# **Simplification et Amélioration des effets secondaires des traitements antirétroviraux**

**Ne pas oublier avant tout**

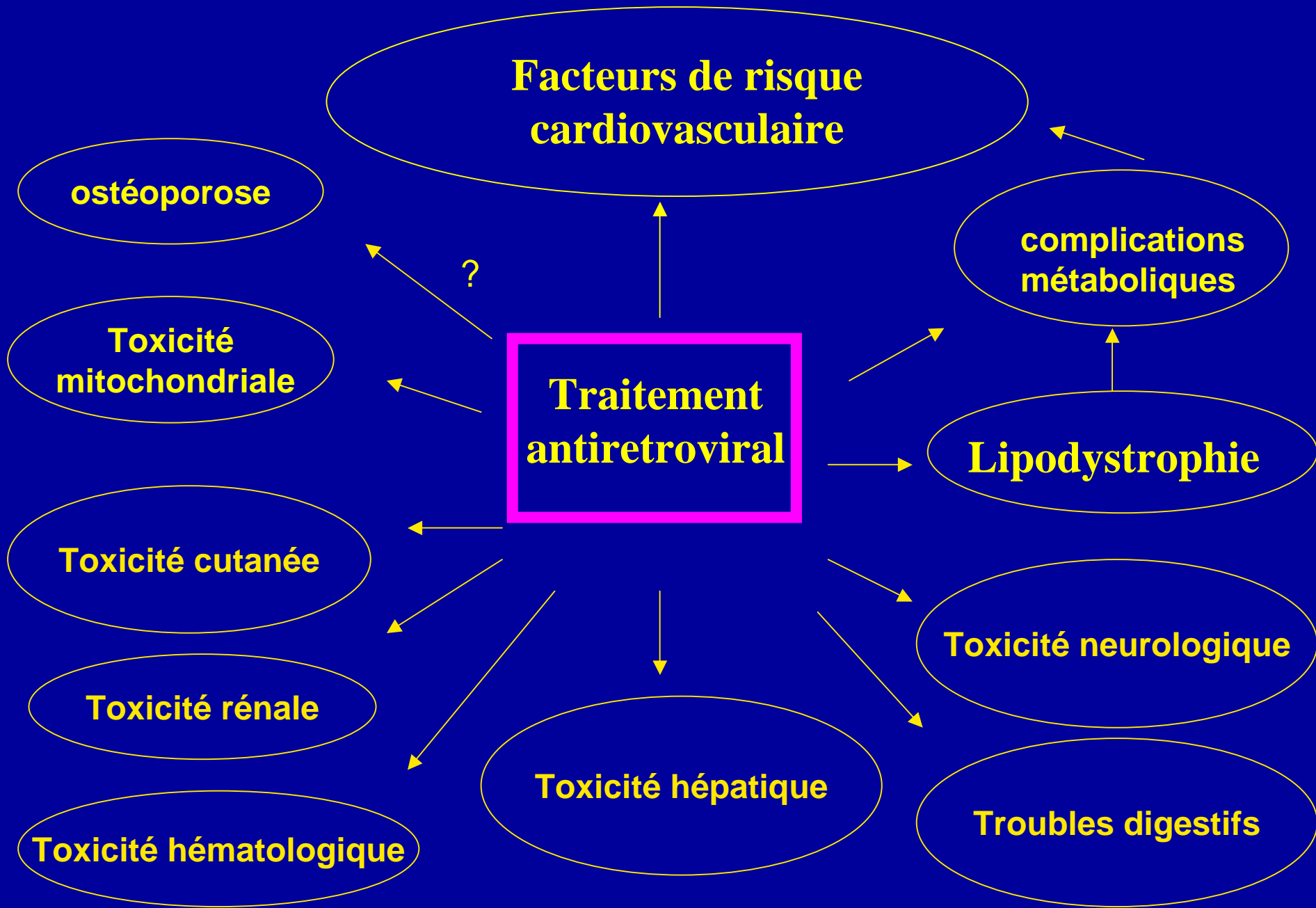
**L'efficacité immuno-virologique**

**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

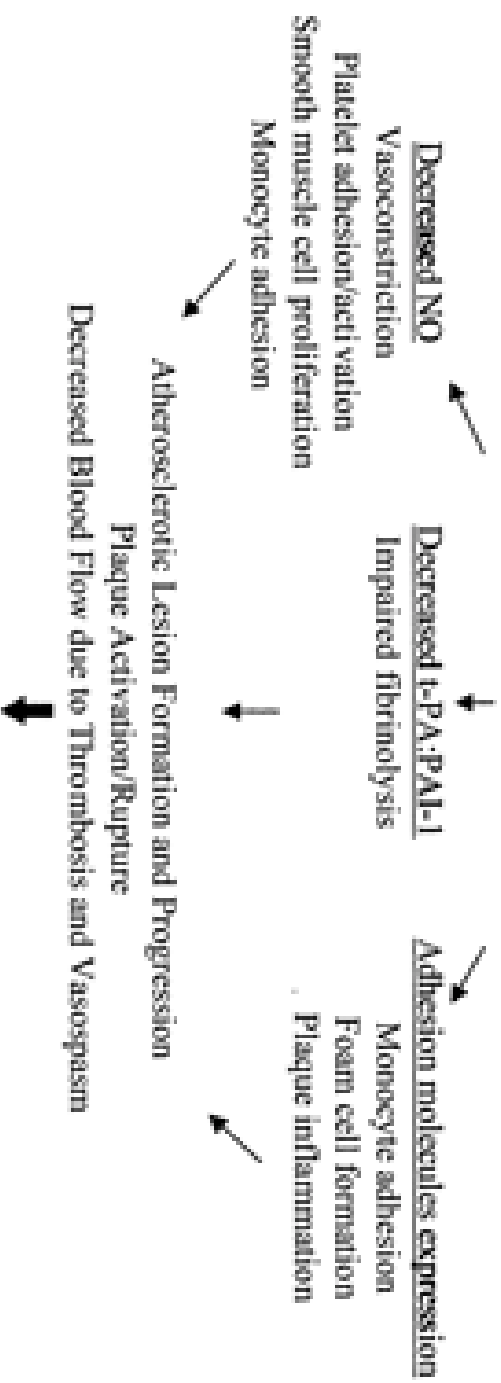
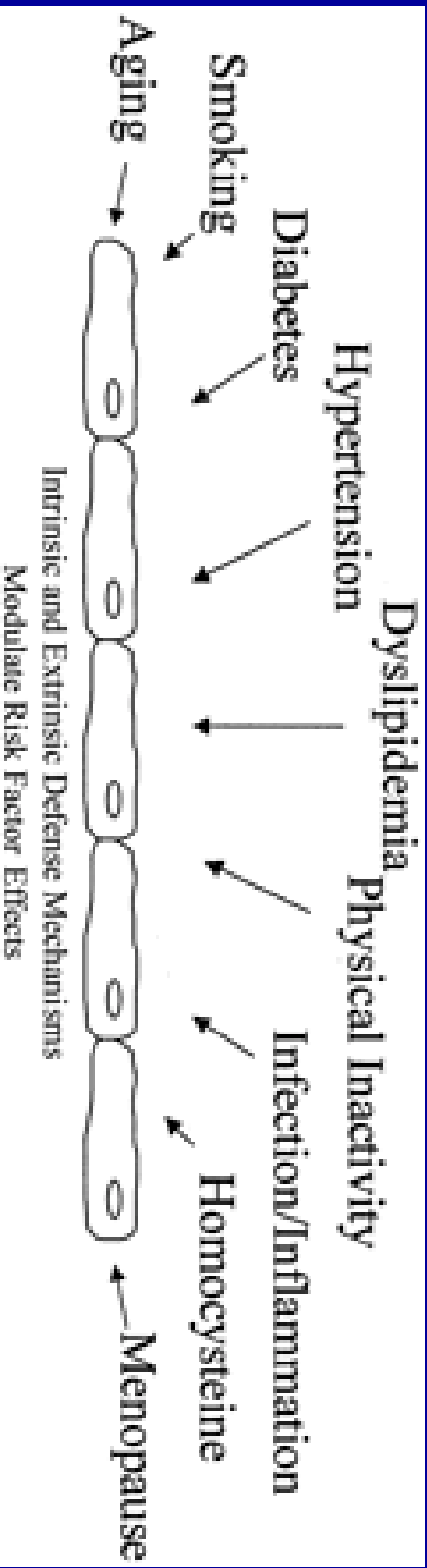
lipodystrophie chez 61% des patients (cohorte Aproco)

- 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 %



## Coronary Events and Stroke

# 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

	<b>HAART patients (n = 219)</b>	<b>Controls (n = 438)</b>	<b>HAART-naïve patients (n = 64)</b>
Estimated CHD risk >20%	<b>11.9%**</b>	5.3%	6.3%
Mean estimated CHD risk (%)	8.79±0.60*	6.97±0.32	6.78±0.95
Daily smoking	<b>54.5%**</b>	30.1%	<b>56.3%**</b>
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	<b>36.1%**</b>	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	<b>19.6%**</b>	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

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

## 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)

<b>S48</b>	<b>ATZ 400mg</b>	<b>ATZ 600 mg</b>	<b>NFV</b>
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
<b>Protease inhibitors</b>		
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
<b>NNRTIs</b>		
Efavirenz	↑ chol +/- HDL/TG	No data
Nevirapine	↑ HDL chol	No data
<b>NRTIs</b>	↑ 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 »

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

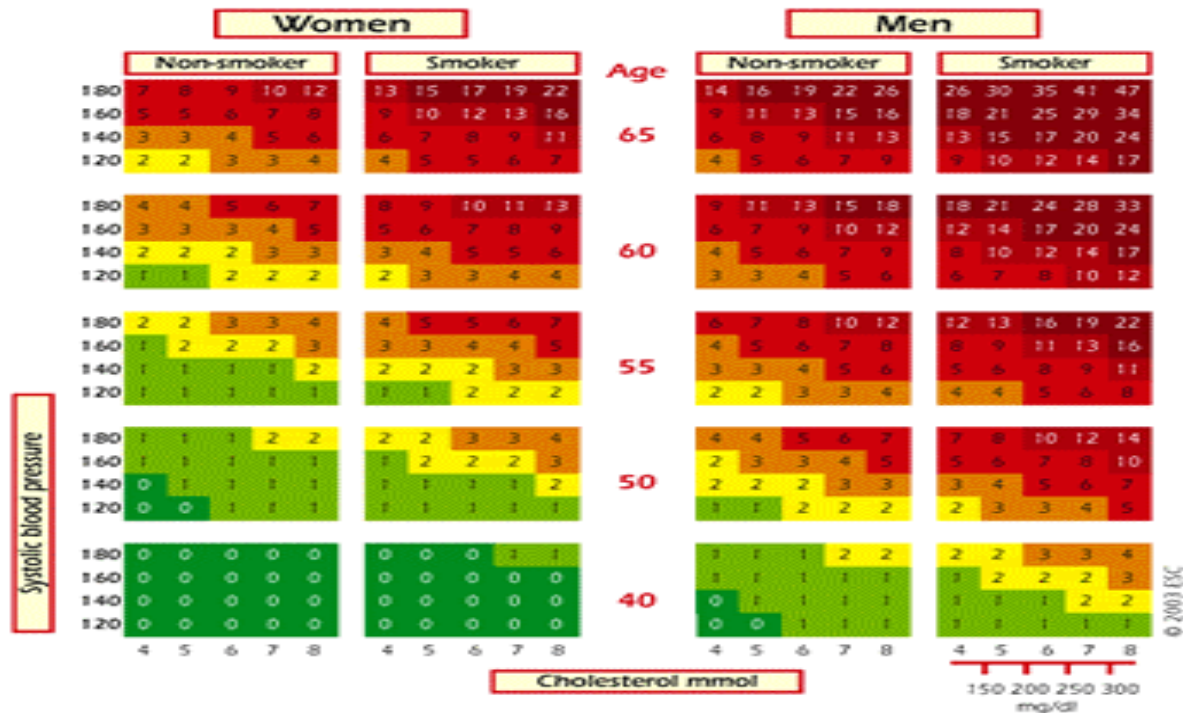
\*Valeurs retrouvées lors de plusieurs mesures.

# 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  $G_o(\text{mmol/l}) \times I_o (\text{mU/l})/22.5 = 1$  pour un sujet idéal ( $G_o = 4,5$  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