

Tolérance des antirétroviraux à court terme

Dr Jade GHOSN



**Laboratoire de Virologie
CHU Necker
EA MRT 3620
Université Paris Descartes**

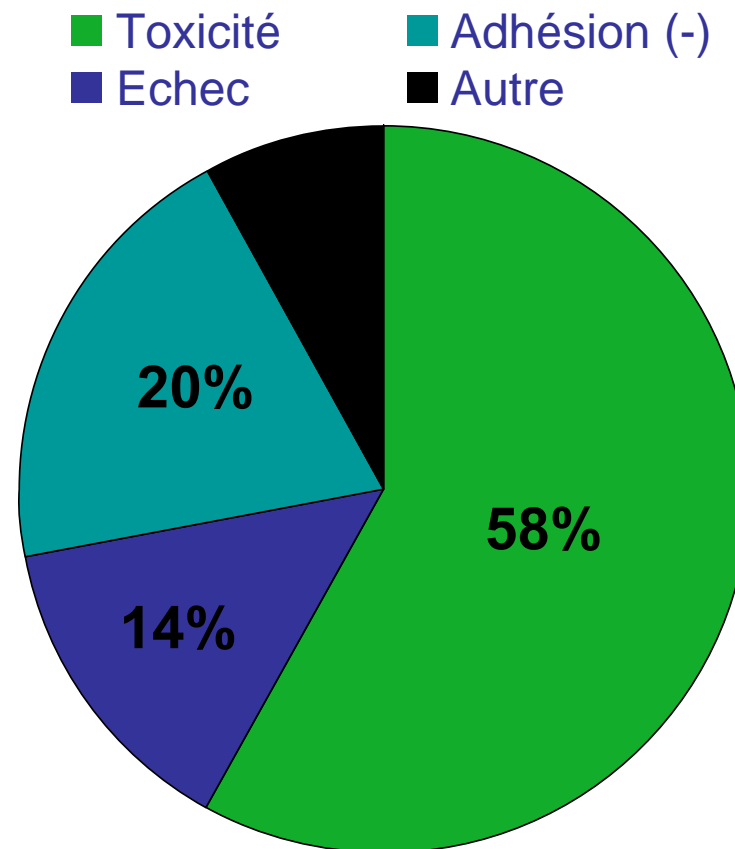


**Médecine Interne &
Maladies Infectieuses
CHU Bicêtre
Université Paris-Sud**

La toxicité est la principale cause d'arrêt d'une 1^{ère} ligne de traitement

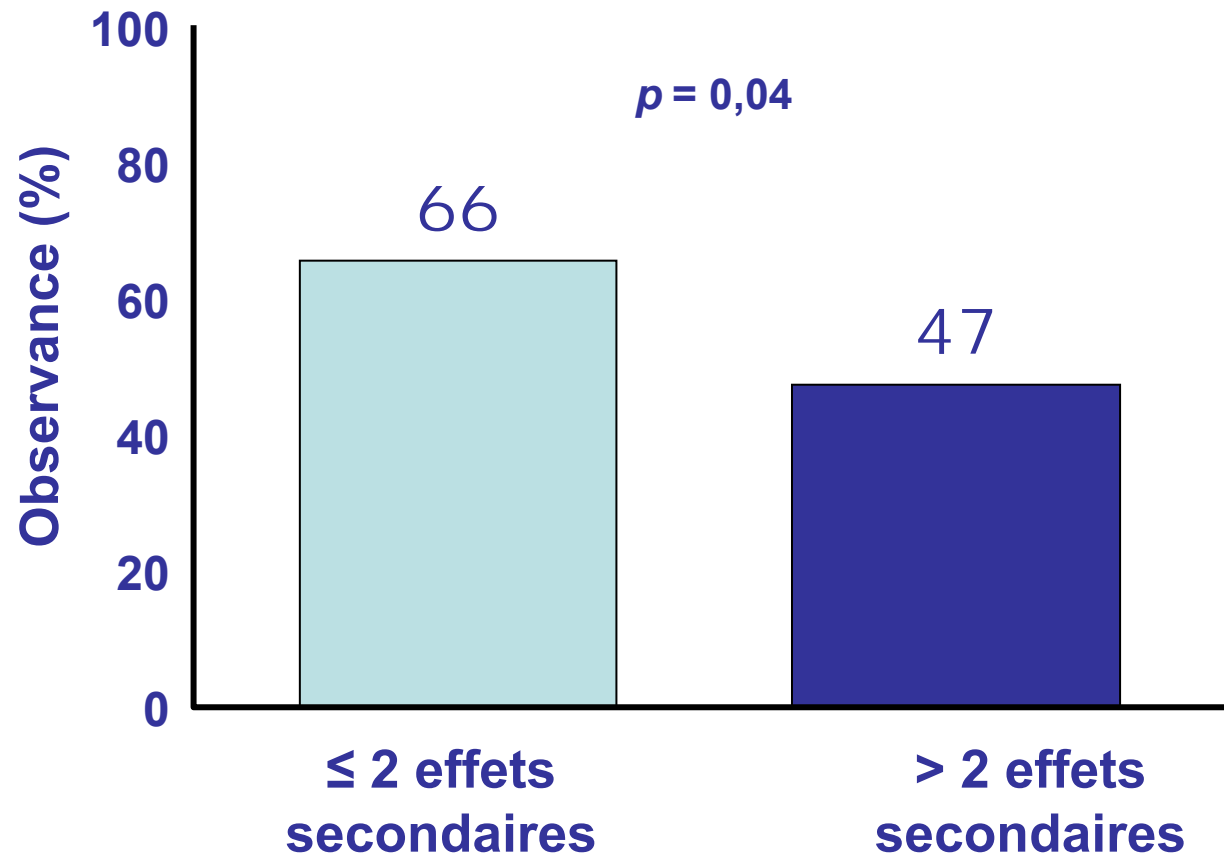
- ICONA

- Médiane de suivi:
45 semaines
- population:
862 patients naïfs
- 84.3% sous
IP non boosté +
INTIs
- Arrêt de traitement:
n = 312 (36%)



d'Arminio Monforte, AIDS 2000

Les effets secondaires ont une incidence sur l'observance



2008: 22 antirétroviraux pour le traitement du VIH

- **Analogues Nucleosidiques**
 1. AZT, zidovudine, Retrovir
 2. ddl, didanosine, Videx
 3. d4T, stavudine, Zerit
 4. 3TC, lamivudine, Epivir
 5. ABC, abacavir, Ziagen
 6. TDF, tenofovir, Viread
 7. FTC, emtricitabine, Emtriva
- **Inhibiteurs de la Protease**
 11. Indinavir, Crixivan
 12. ritonavir, Norvir
 13. saquinavir, Invirase
 14. lopinavir/r, Kaletra
 15. nelfinavir, Viracept
 16. atazanavir, Reyataz
 17. fosamprenavir, Telzir
 18. tipranavir, Aptivus
 19. darunavir, Prezista
- **Inhibiteurs Non Nucleosidiques**
 8. nevirapine, Viramune
 9. efavirenz, Sustiva
 10. *etravirine, Intelence (ATU)*
- **Inhibiteurs d'entrée**
 20. enfuvirtide, Fuzeon
 21. *maraviroc, Celsentri (EAP)*
- **Inhibiteurs de l'intégrase**
 22. raltegravir, Isentress

Inhibiteurs nucléosidiques/tidiques de la transcriptase inverse du VIH

Tolérance des traitements antirétroviraux : analyse systématique de 79 essais randomisés et cohortes (23 067 patients)

- Analyse systématique de toutes les publications relatives à des essais randomisés et cohortes depuis 1996
- critère de jugement
 - Arrêt de traitement pour intolérance

	Facteurs associés avec (analyse multivariée)			
	Une plus grande fréquence d'arrêt de traitement pour intolérance			
		HR	IC 95 %	p*
ZDV-3TC		4,23	- 6,36 ; 14,82	0,0002
d4T-3TC		3,73	- 6,85 ; 14,32	
d4T-ddl		7,05	- 3,70 ; 17,81	
ABC-3TC		1,07	- 9,71 ; 11,84	
ddl-FTC		0,85	- 10,9 ; 12,58	
ddl-3TC		- 4,95	- 16,54 ; 6,64	
TDF-FTC		- 1,15	- 12,24 ; 9,94	
TDF-3TC		Référence		

* : p global

Abacavir

Réaction d'hypersensibilité: incidence = 5.4%

Syndrome clinique multiviscéral avec au moins 2 ou plus des signes ou symptômes suivants :

- 1) *Fièvre*
- 2) *Éruption*
- 3) *Troubles digestifs*
- 4) *Malaise général, fatigue - léthargie*
- 5) *Troubles respiratoires*

Médiane de survenue: J11

Aggravation après chaque prise du médicament

Résolution rapide à l'arrêt, **NE PAS RE-INTRODUIRE**

Abacavir: étude PREDICT

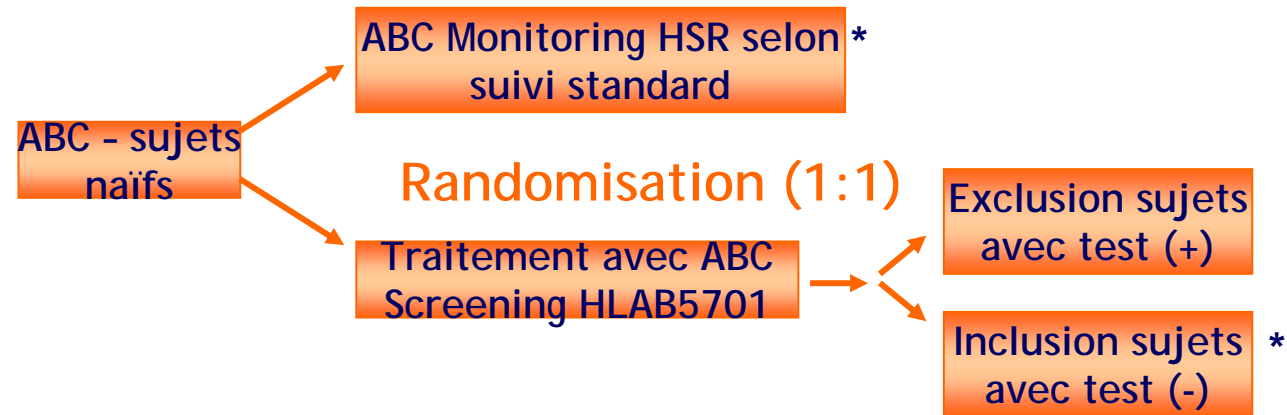


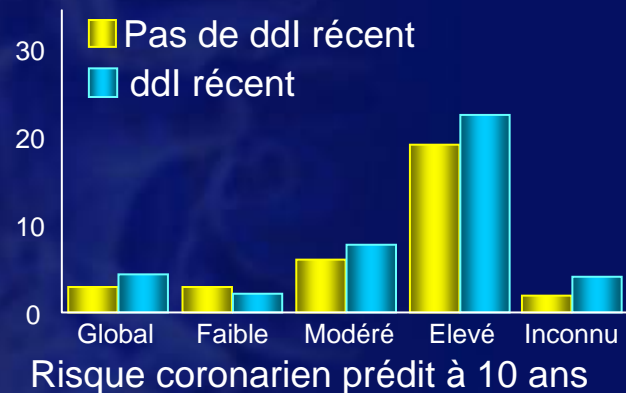
Table 2. Incidence of Hypersensitivity Reaction to Abacavir.*

Hypersensitivity Reaction	Prospective Screening <i>no. of patients/total no. (%)</i>	Control	Odds Ratio (95% CI)*	P Value
Clinically diagnosed				
Total population that could be evaluated	27/803 (3.4)	66/847 (7.8)	0.40 (0.25–0.62)	P<0.001
White subgroup	24/679 (3.5)	61/718 (8.5)	0.38 (0.23–0.62)	P<0.001
Immunologically confirmed				
Total population that could be evaluated	0/802	23/842 (2.7)	0.03 (0.00–0.18)	P<0.001
White subgroup	0/679	22/713 (3.1)	0.03 (0.00–0.19)	P<0.001

D:A:D 2008 : l'abacavir et la didanosine, mais pas les analogues thymidiniques, sont associés avec le risque d'IDM

Incidence observée d'accident coronarien selon utilisation récente (6 derniers mois ou en cours) de d'ABC ou de ddl, en fonction du niveau de risque prédit par l'équation de Framingham
Taux pour 1 000 années-patient

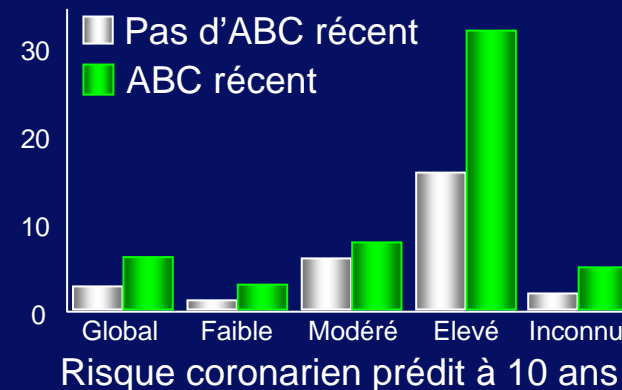
Stratifié sur utilisation récente ddl



Evénements	393	124	78	24	86	26	134	34	95	40
Années-patient	130184	27728	59281	13102	14289	3383	6914	14749	700	9770

Test d'interaction entre risque modéré/élevé et utilisation récente de ddl : $p = 0,36$

Stratifié sur utilisation récente ABC



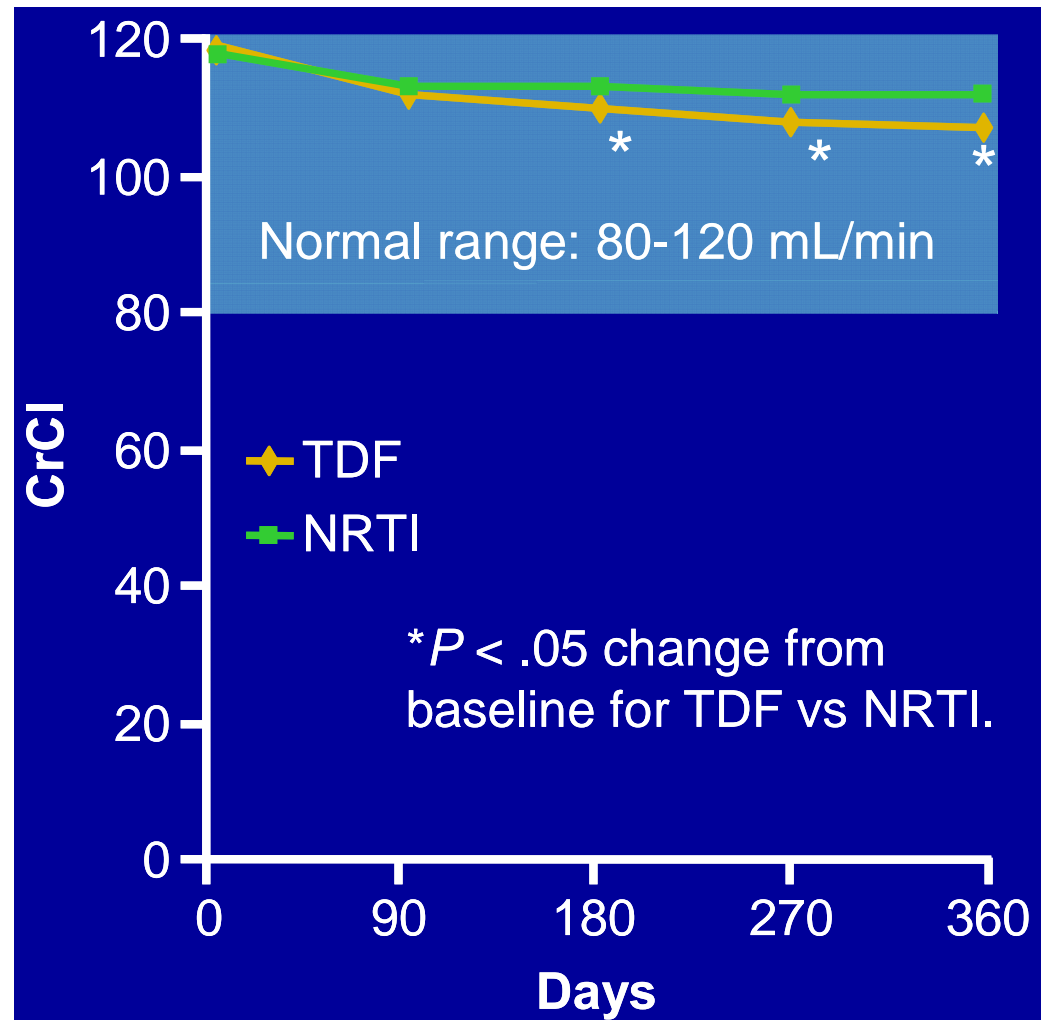
Evénements	325	192	60	42	79	33	100	68	86	49
Années-patient	126581	31331	57628	14754	13372	4300	6293	20954	9288	10182

Test d'interaction entre risque modéré/élevé et utilisation récente d'ABC : $p = 0,04$

NB : le risque coronarien observé à 10 ans reste relativement faible : 2,6 à 3/1 000 années-patient globalement. Il est augmenté de 49 % en cas d'utilisation récente de ddl et de 90 % en cas d'utilisation récente d'ABC

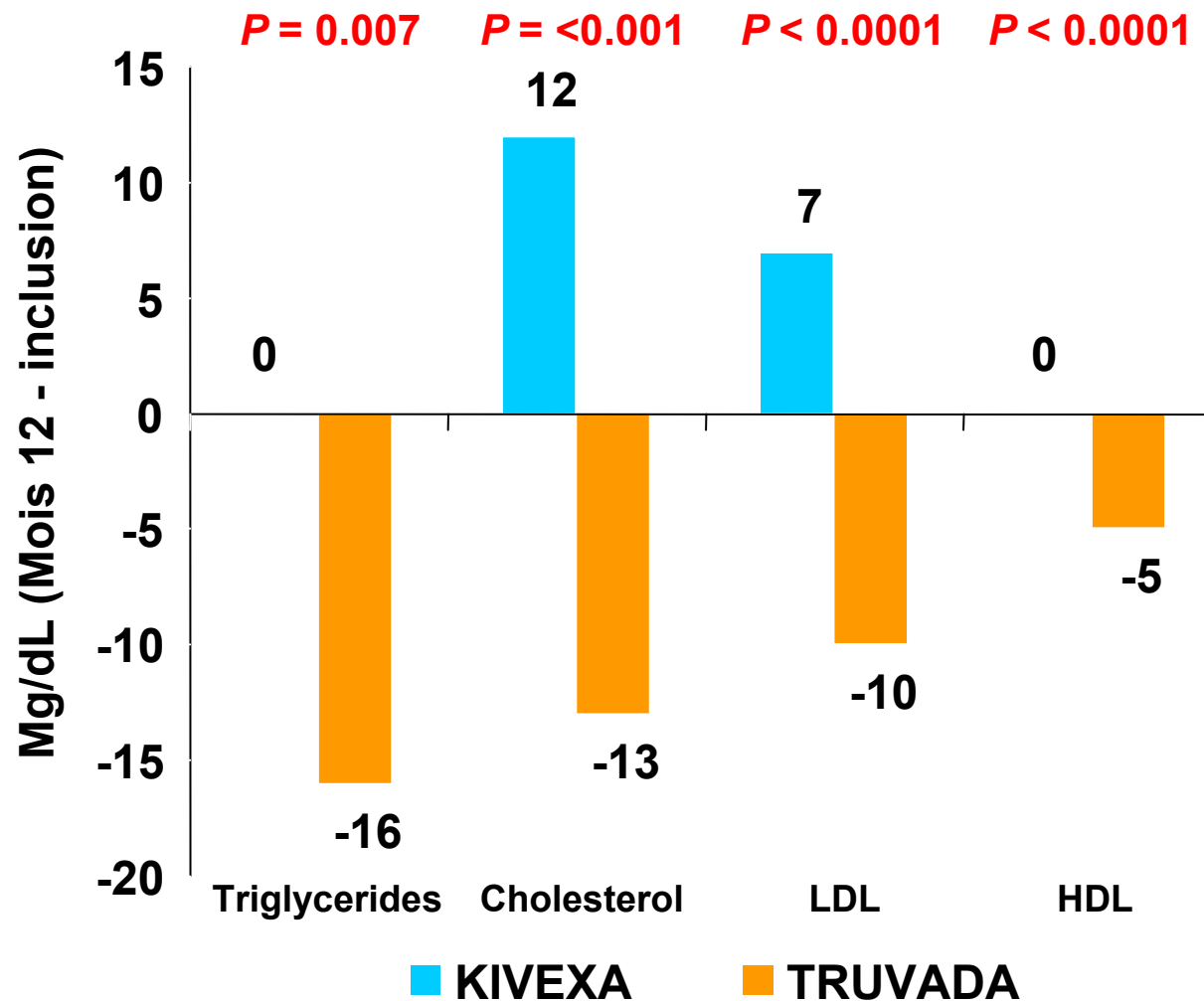
Réduction de la clairance de la créatinine sous ténofovir

- Réduction modérée mais statistiquement significative
- Relevance clinique?



Étude Bicombo – sous analyse

Variation médiane des lipides à S48



Inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH

Gestion des effets indésirables précoces liés à l'efavirenz

Insomnie et cauchemars:

Horaire de prise

Eviter la caféine

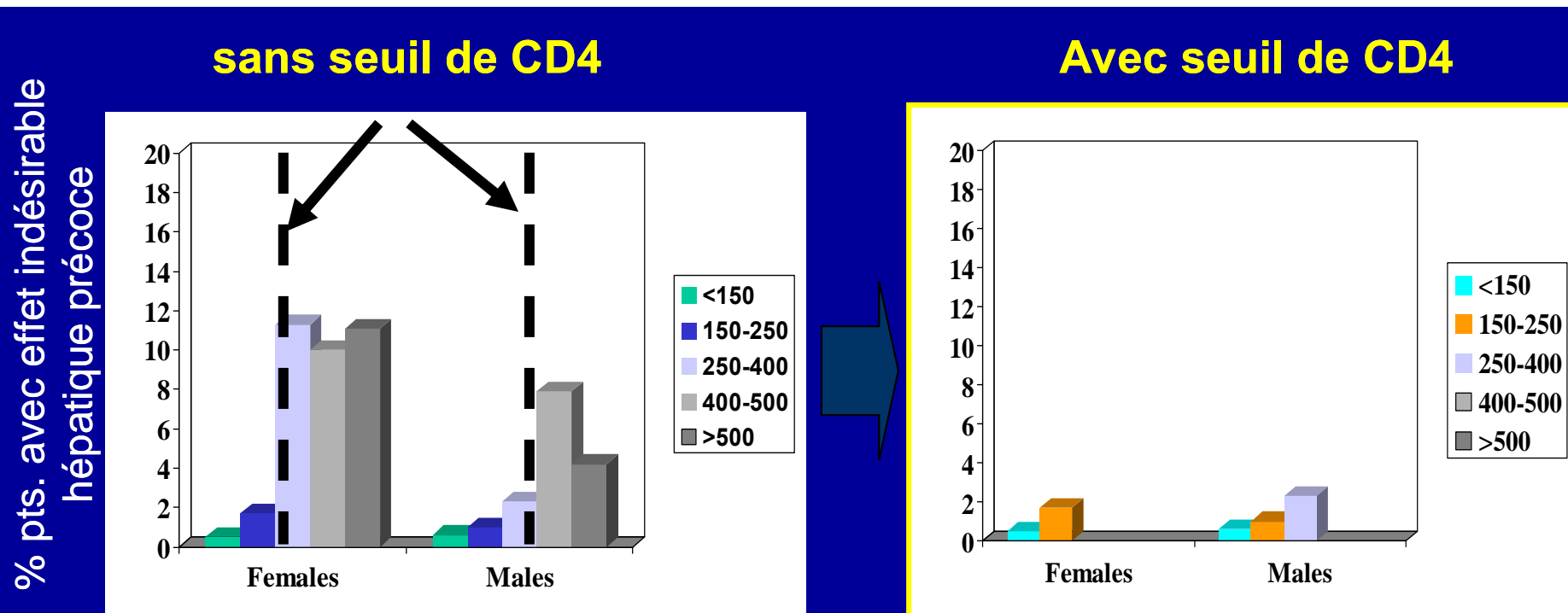
Hypnotiques appartenant à la classe des benzodiazepines

Eruption cutanée:

Poursuivre le traitement avec surveillance rapprochée en l'absence de signes de gravité.

Eviter la prescription concomitante d'autres médicaments potentiellement pourvoyeurs de toxidermie.

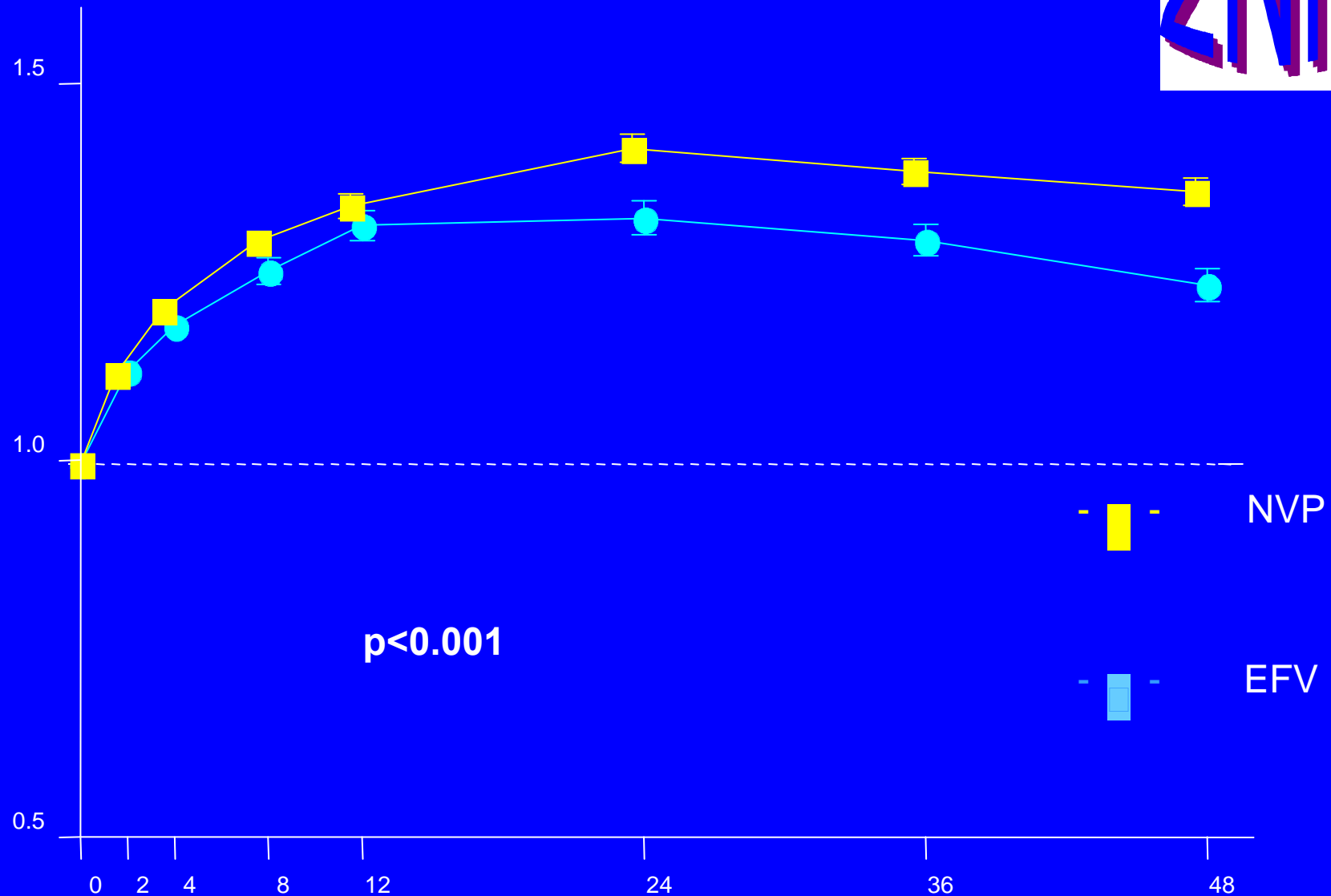
Gestion des effets indésirables précoces liés à la névirapine



Le taux d'hépatite précoce est de :

- 0.9% chez les femmes avec CD4 < 250 /mm³
- 1.2% chez les hommes avec CD4 < 400 /mm³

HDL-c: absolute changes adjusted for baseline value (mmol/L)



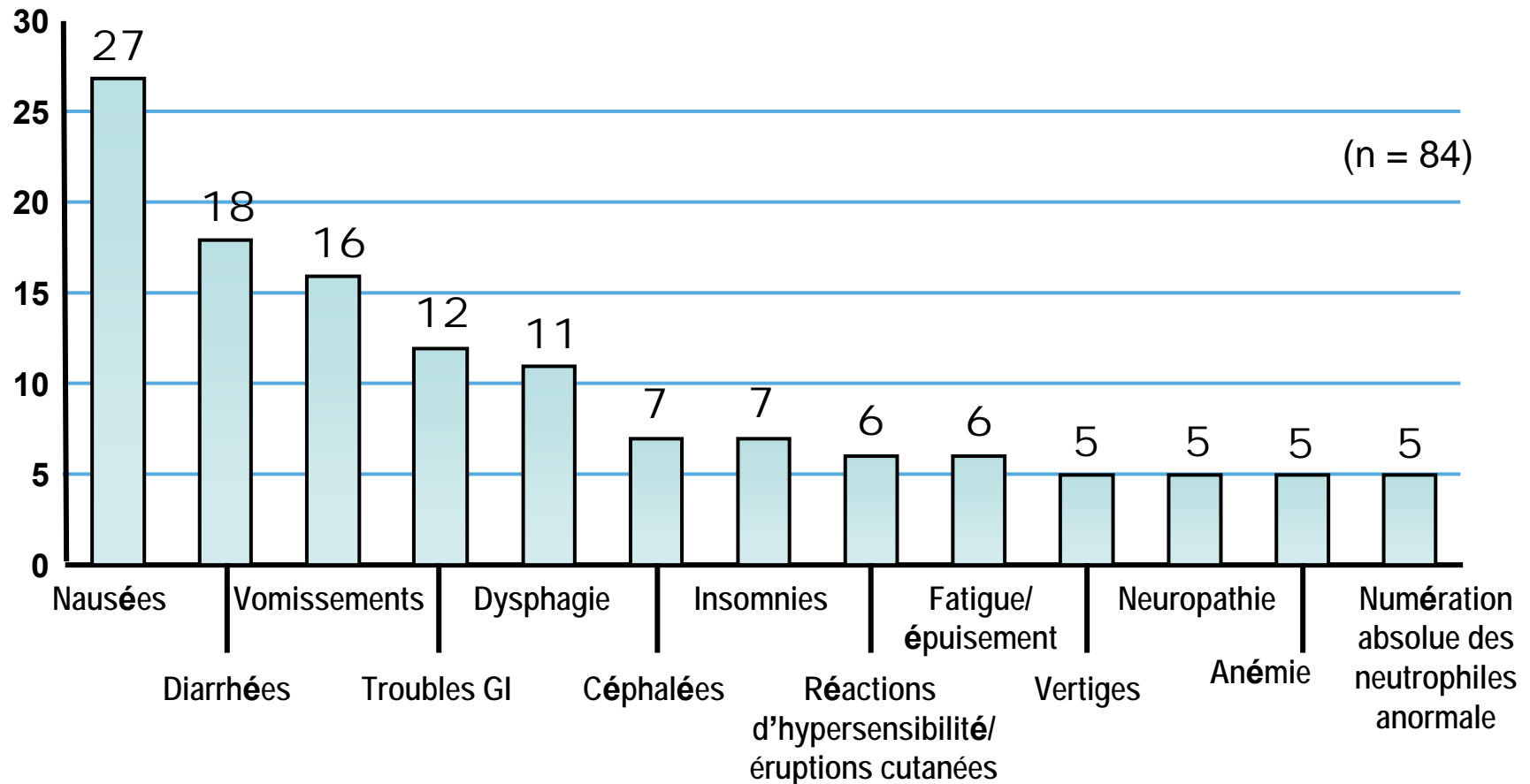


Inhibiteurs de la protéase du VIH



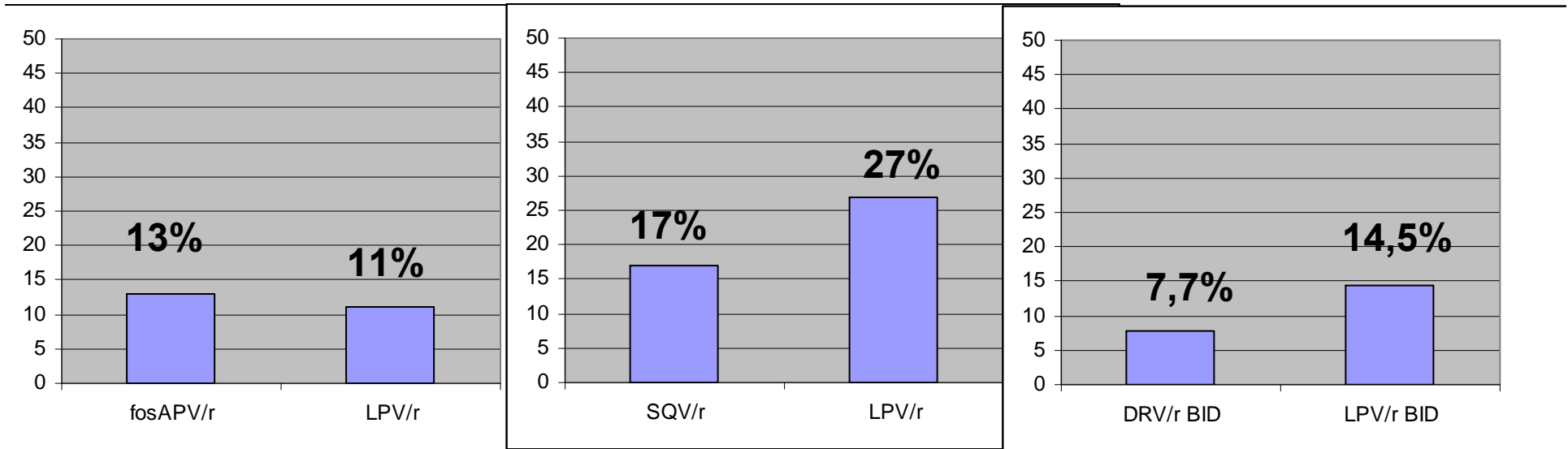
Implication des EI dans l'interruption des multithérapies ARV (HAART)

% de patients ayant interrompu la multithérapie ARV en raison d'un EI particulier*



* Plusieurs motifs peuvent avoir été notés pour un même sujet

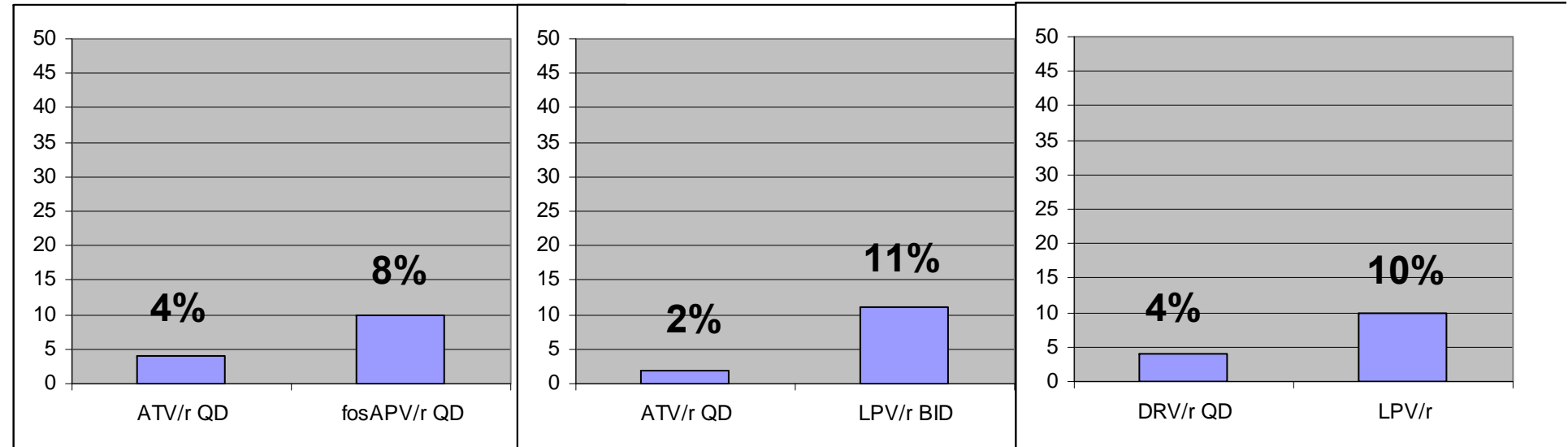
Diarrhées grade 2 – 4 (%)



KLEAN

GEMINI

TITAN

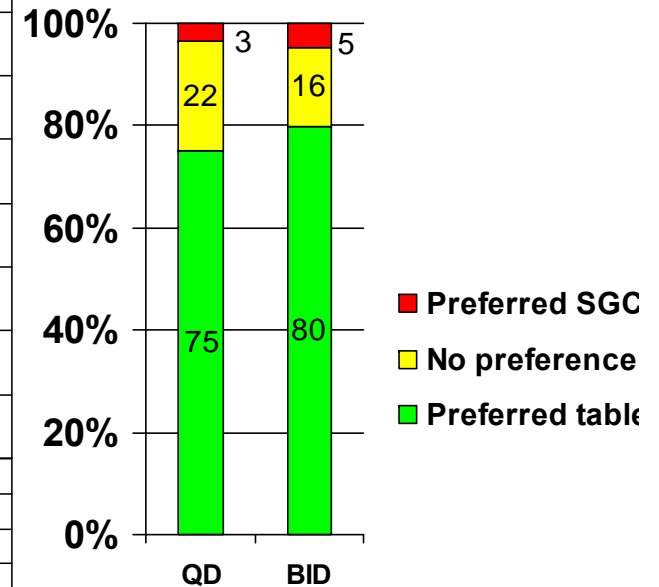
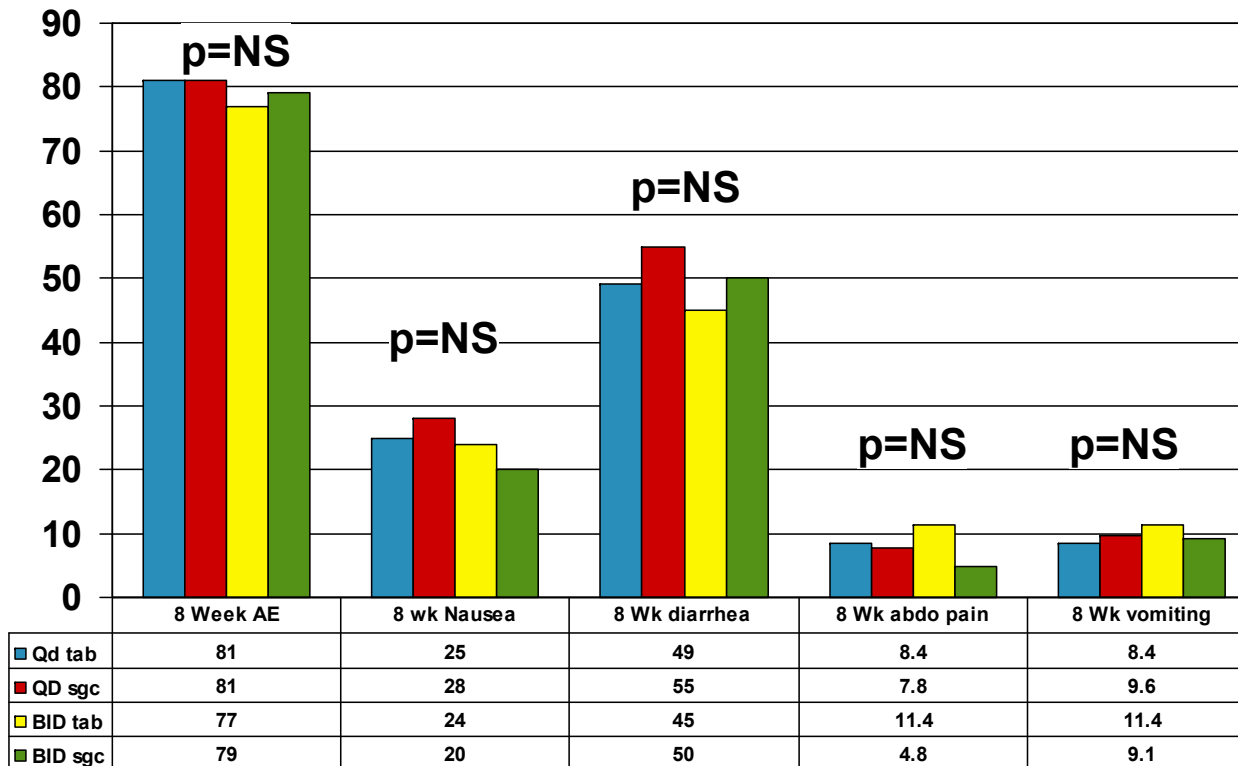


ALERT

CASTLE

ARTEMIS

LPV/r comprimés vs capsules molles



Subjects overwhelmingly preferred the tablet formulation regardless of dosing frequency

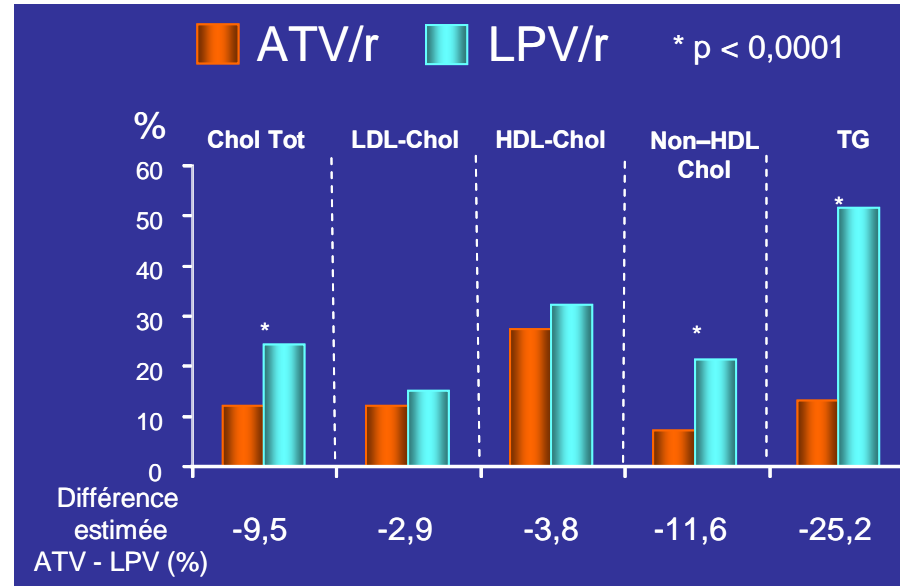
Hyperbilirubinémie > grade 2 à S48

- CASTLE: 34% (LPV/r < 1%)
- ALERT: 13% (fosAPV/r: 0)

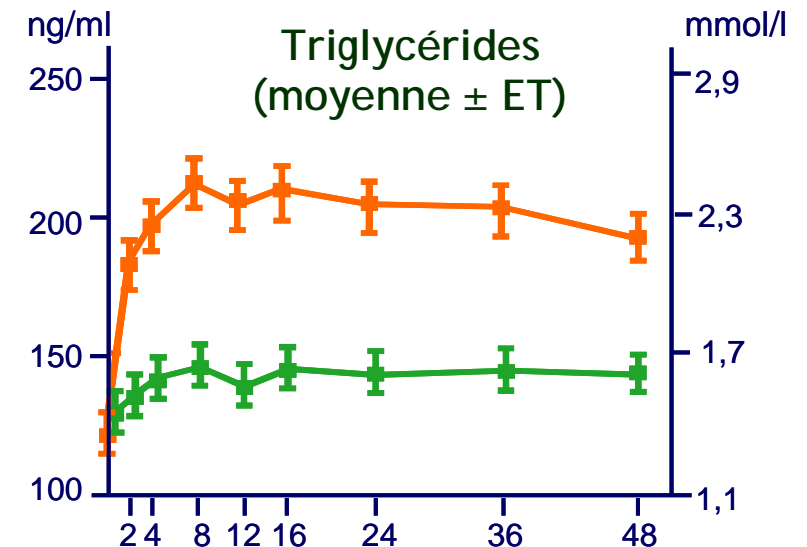
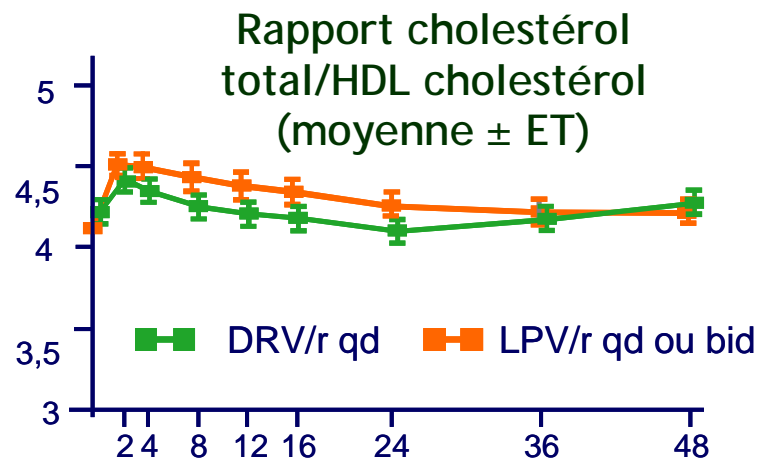
Atazanavir et ictère conjonctival et muqueux

SWAN: grade 3-4 : 2% des patients

Paramètres lipidiques



CASTLE,
Molina, CROI 2008



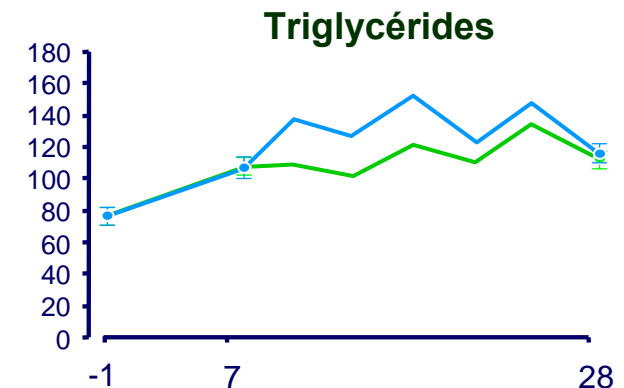
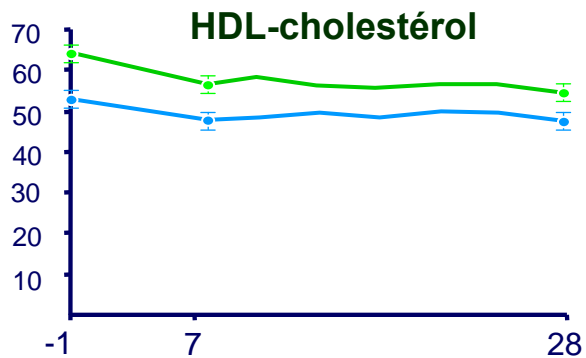
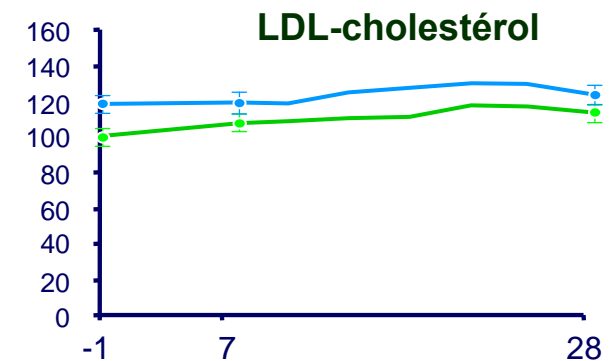
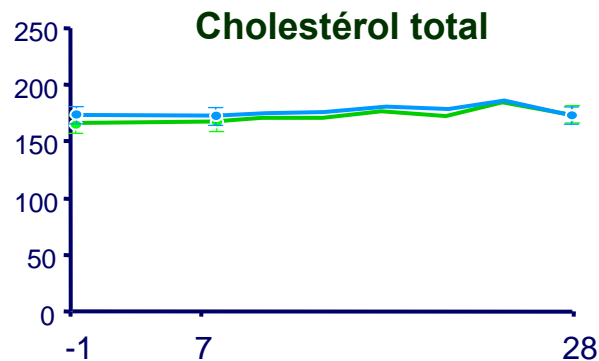
ARTEMIS, DeJesus, ICAAC 2007/ Clumeck, EACS 2007

Impact lipidique de RTV 100 mg qd suivi de DRV/r 800/100 mg qd ou de ATV/r 300/100 mg qd

49 hommes, VIH-, bilan glucido-lipidique normal

Administration de ritonavir 100 mg qd pendant 7 jours puis randomisation : DRV/r 800/100 mg qd (n = 25) ou ATV/r 300/100 mg qd (n = 24) pendant 21 jours (repas standardisés)

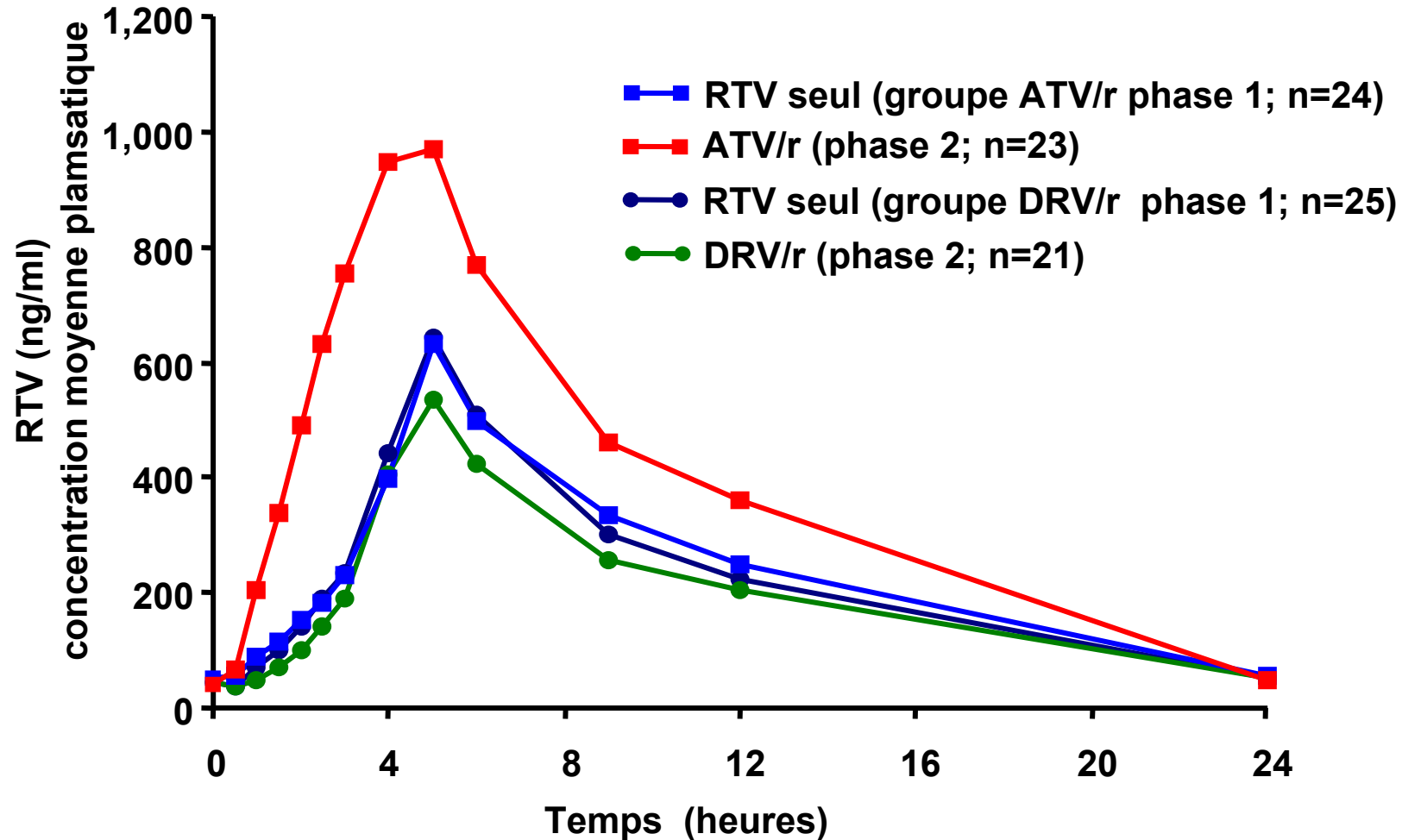
Moyenne (mg/dl \pm ET) entre J-1 et J28



Pas de modification du rapport Chol total/HDL-chol ni de la glycémie entre J1 et J28

Tomaka, ADRLW 2007

Paramètres glucido-lipidiques : DRV/r versus ATV/r

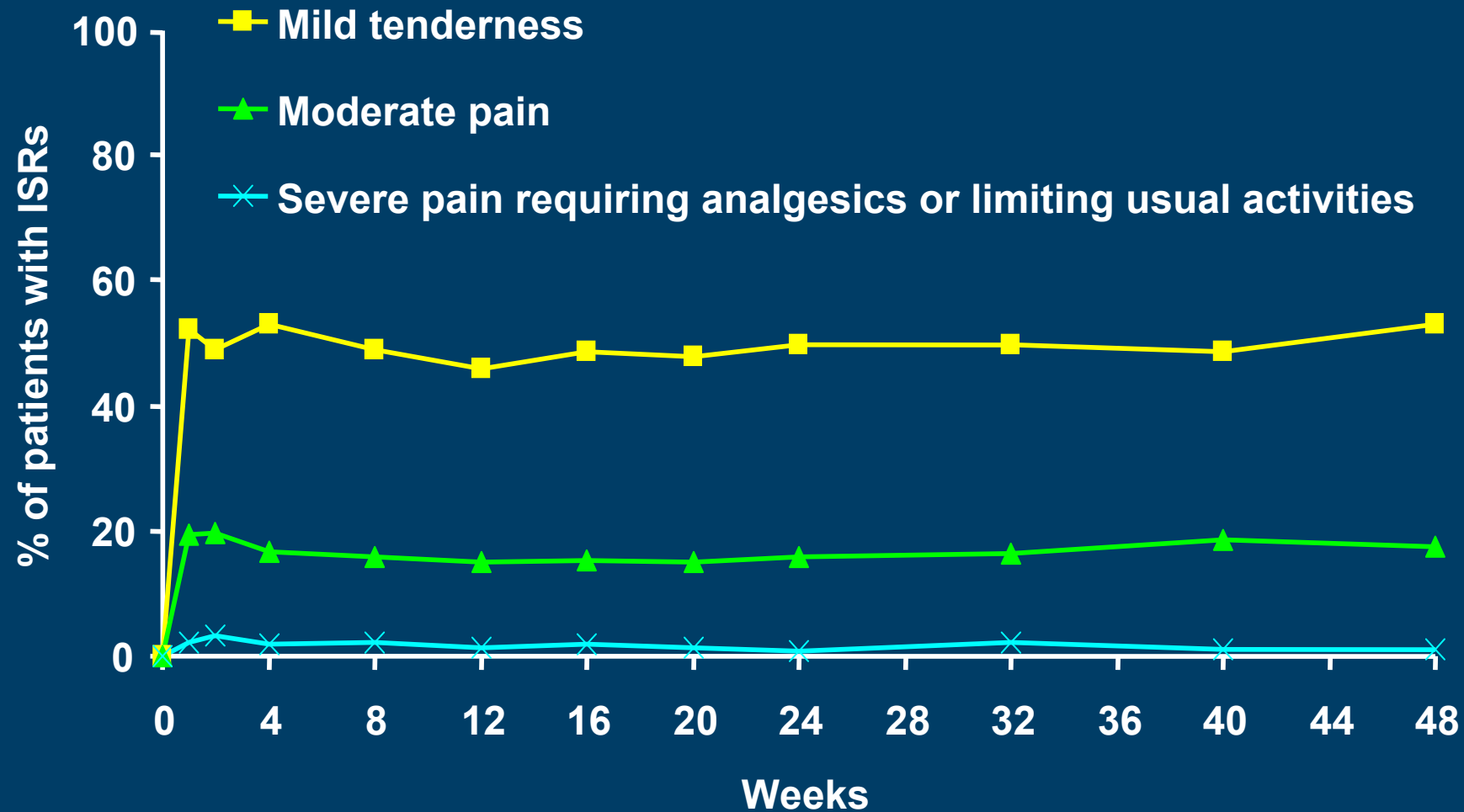


*Concentrations plasmatiques en ritonavir :
deux fois supérieure avec l'ATV qu'avec le DRV.*

Tomaka; DART 2006

Inhibiteur de fusion

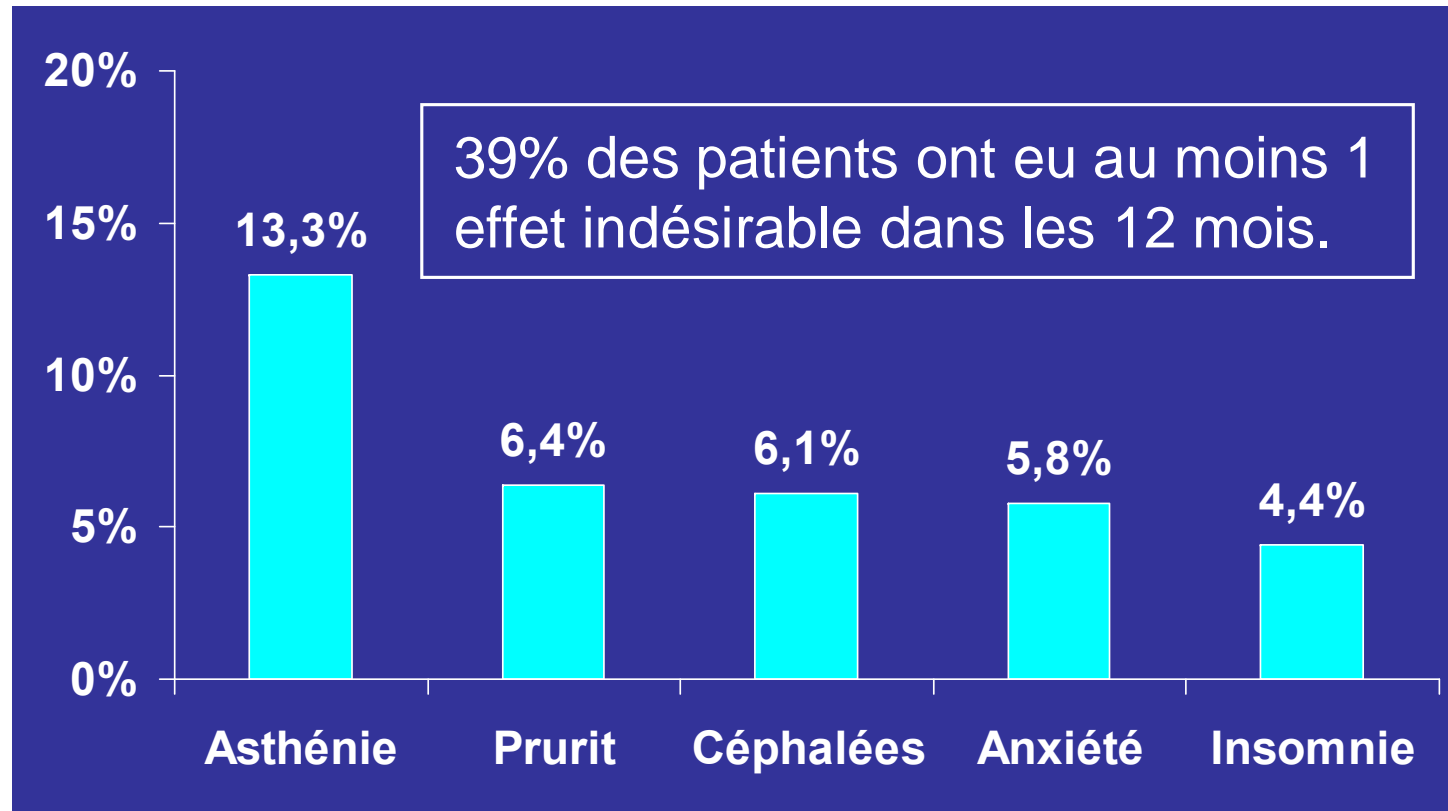
Incidence of injection site reactions (ISRs)* by study week and by grade, 48 weeks



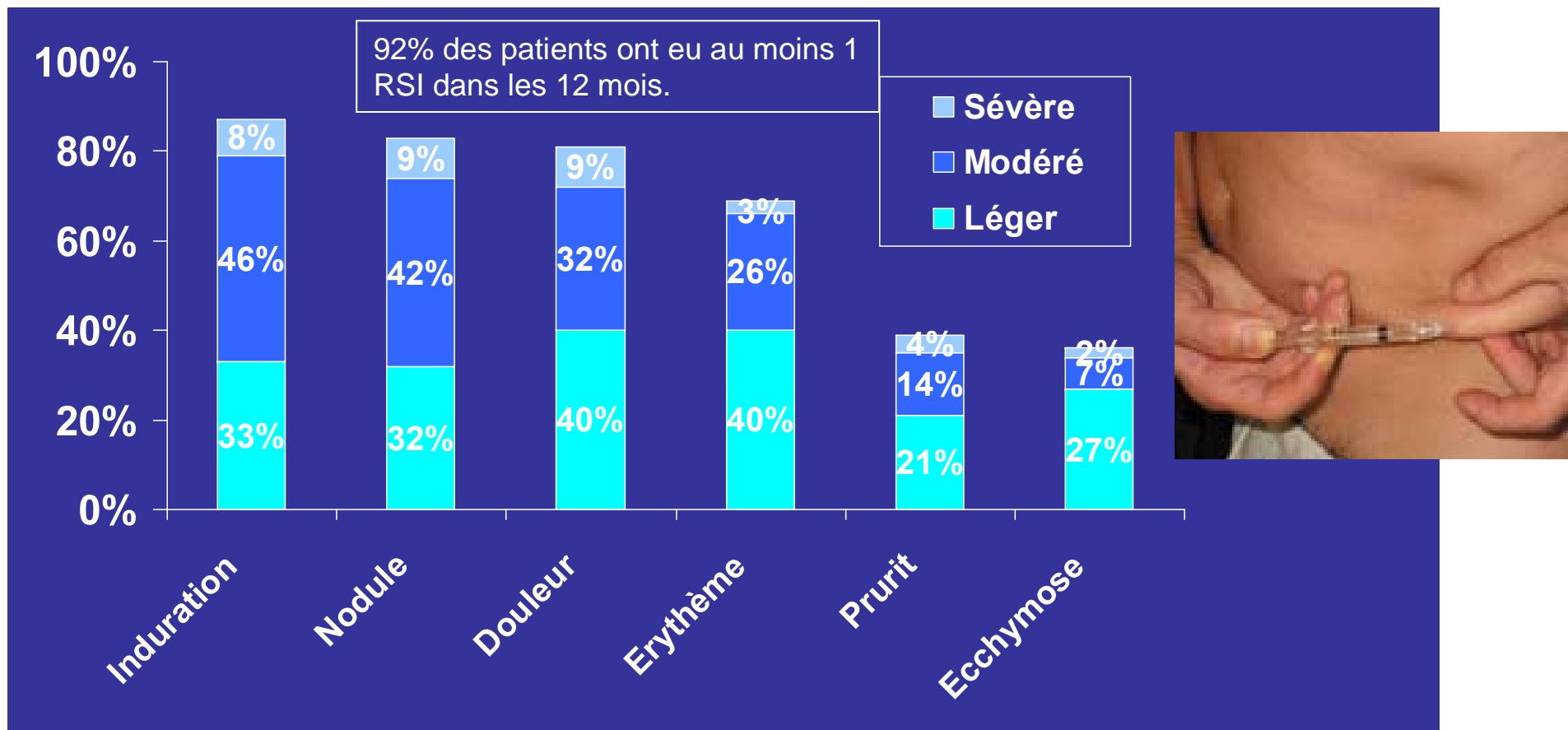
* based on pain or discomfort,
% of patients remaining on study

Cohorte ZOOM: 361 patients

Principaux EI susceptibles d'être liés à l'ENF



Réactions aux sites d'injection



33% (120/361) des patients ont arrêté l'enfuvirtide dans les 12 mois

Inhibiteur de l'intégrase

Evénements indésirables liés au traitement

Phase en double aveugle

(Incidence $\geq 5\%$ chez \geq un bras)

Protocole - 005 phase II, patients en échec

	Raltegravir + OBT			Placebo + OBT
	200 mg N = 43	400 mg N = 45	600 mg N = 45	N = 45
Diarrhée	5 (12%)	1 (2%)	0 (0%)	7 (16%)
Nausée	4 (9%)	2 (4%)	5 (11%)	5 (11%)
Vomissements	3 (7%)	2 (4%)	1 (2%)	1 (2%)
Fatigue	4 (9%)	0 (0%)	2 (4%)	1 (2%)
Céphalées	4 (9%)	0 (0%)	2 (4%)	3 (7%)
Prurit	1 (2%)	2 (4%)	3 (7%)	0 (0%)
RSI	1 (2%)	3 (7%)	4 (9%)	3 (7%)

Evénements cliniques indésirables BENCHMRK-1, patients en échec

	Raltegravir+OBT	Placebo+OBT	Difference / Placebo	
	(N=232)	(N=118)	% (95% CI)	p-Value
	%	%		
Suivi moyen (sem)	54.5	38.6		
% patients avec:				
un EI	90.9	84.7	6.20 (-0.7, 14.4)	0.105
EI lié au ttt	48.7	54.2	-5.53 (-16.4, 5.6)	0.366
EI grave	19.8	17.8	2.03 (-7.1, 10.2)	0.774
EI grave lié au ttt	3.0	0.8	2.17 (-1.8, 5.4)	0.275
Décès	1.3	2.5	-1.25 (-6.0, 1.7)	0.409
Arrêt dû à un EI	1.7	3.4	-1.67 (-6.8, 1.6)	nps [§]

BENCHMRK-1 & 2: cancers

	raltegravir group		control group		relative risk (95% CI)
	n=	cases/PY [†] (rate [‡])	n=	cases/PY [†] (rate [‡])	
total	462	16/460 (3.5)	237	4/178 (2.3)	1.5 (0.5, 6.3)
BENCHMRK-1	232	8/237 (3.4)	118	1/87 (1.2)	
BENCHMRK-2	230	8/224 (3.6)	119	3/91 (3.3)	

† patients-years at risk

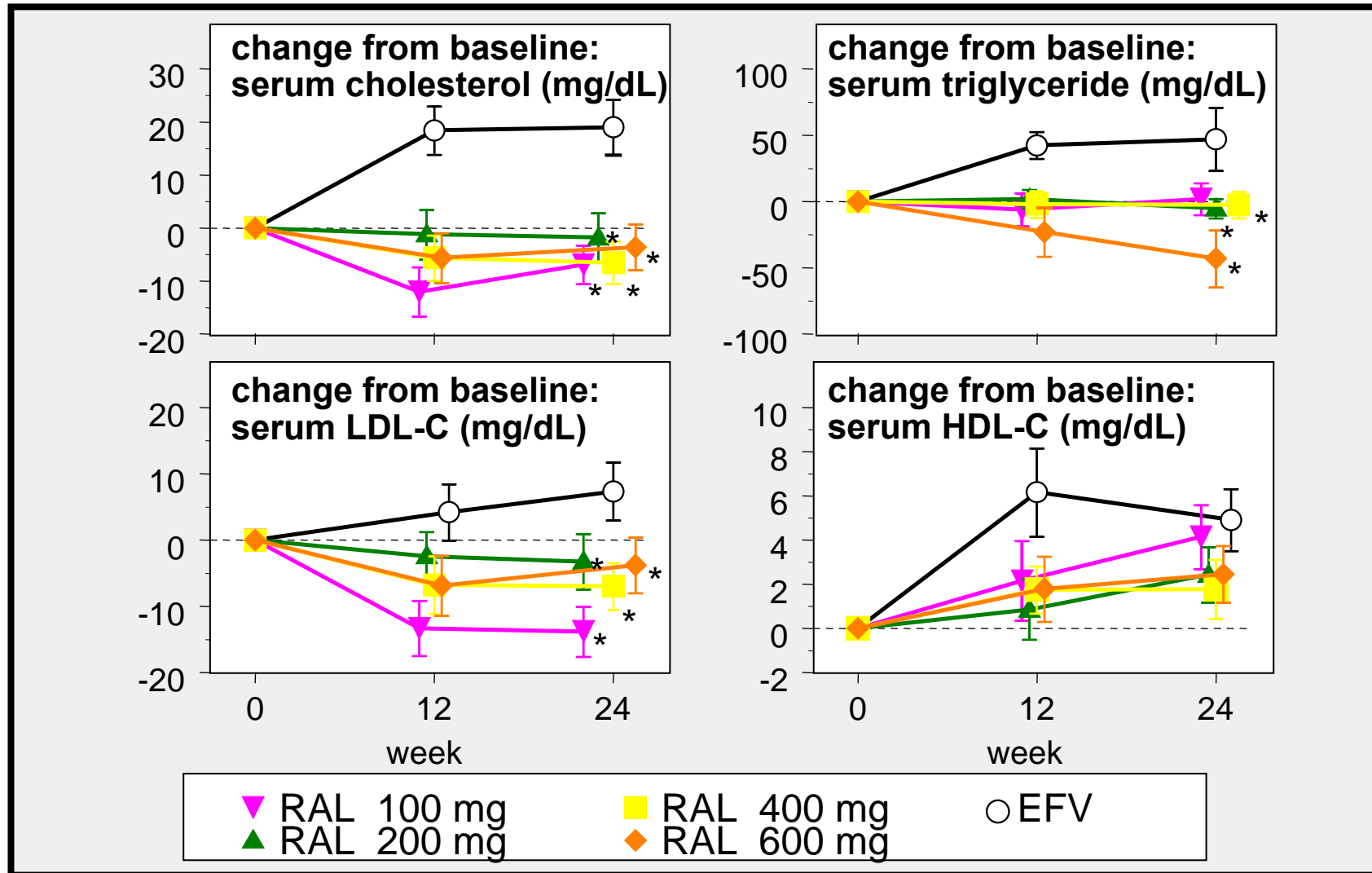
‡ per 100 person-years (PY)

Une analyse incluant toutes les données en double aveugle des études de phase II et III (protocoles 004, 005, et BENCHMRK-1 et 2) retrouve un taux de cancers de 2.2 /100 PA pour raltegravir et 1.8 /100 PA pour le groupe comparateur, ce qui donne un risque relatif (95% CI) de 1.2 (0.4, 4.1).

Phase II patients naïfs : effets indésirables liés aux traitements les plus fréquemment rapportés*

	RAL 100mg	RAL 200mg	RAL 400mg	RAL 600mg	EFV 600mg
Diarrhée	2.6	2.5	7.3	12.5	10.5
Nausées	7.7	12.5	9.8	15.0	13.2
Fatigue	15.4	12.5	2.4	5.0	28.9
Céphalées	2.6	10.0	14.6	7.5	23.7
Rêves anormaux	2.6	10.0	9.8	2.5	18.4
Insomnie	5.1	10.0	4.9	5.0	10.5
Cauchemars	0	0	0	0	10.5
Élévation enzymes hépatiques	0	10.0	0	5.0	5.3

Raltegravir 004: paramètres lipidiques à S24



*p<0.05 for comparison to EFV

Taper vite et fort!

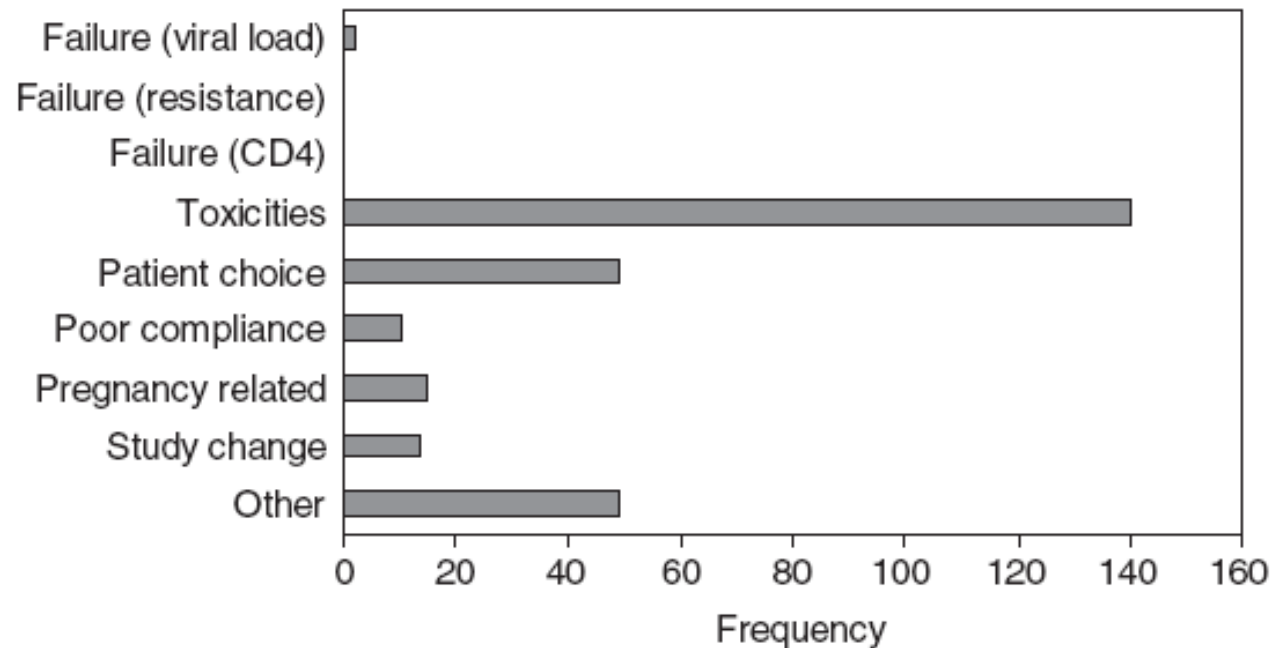




**Retarder l'instauration du
traitement jusqu'à ce qu'on
en ait besoin!**



Stability of antiretroviral regimens in patients with viral suppression



Conclusions: In patients who have never experienced virological failure, the rate of treatment change due to toxicities is low, and certain regimens are associated with an even lower rate of change. If virological failure is avoided, some regimens are so far proving to be sufficiently stable to suggest that very long-term use is potentially feasible.

2008

- Les données de tolérance à court terme des nouveaux antirétroviraux permettent de ne plus avoir à choisir entre efficacité et tolérance
- Initiation plus précoce des traitements
- Nouvelles stratégies:
 - nouvelles combinaisons de 1^{ère} ligne
 - « switch » chez les patients ayant des effets indésirables