

Toxicité des ARV

- Problématique générale
- Toxicité à court terme
 - Réactions d'hypersensibilité
 - Toxicité propre de certains ARV
- Toxicité à moyen terme
 - Toxicité mitochondriale des INTI
- Toxicité à long terme
 - Anomalies osseuses ... ?
 - Syndrome lipodystrophique
 - Anomalies métaboliques
 - Risque cardiovasculaire
- Conclusions : impact sur le suivi et les stratégies antirétrovirales

Problématique Générale

Les deux problèmes du clinicien

L'échec
thérapeutique **1**

Le succès
thérapeutique **2**

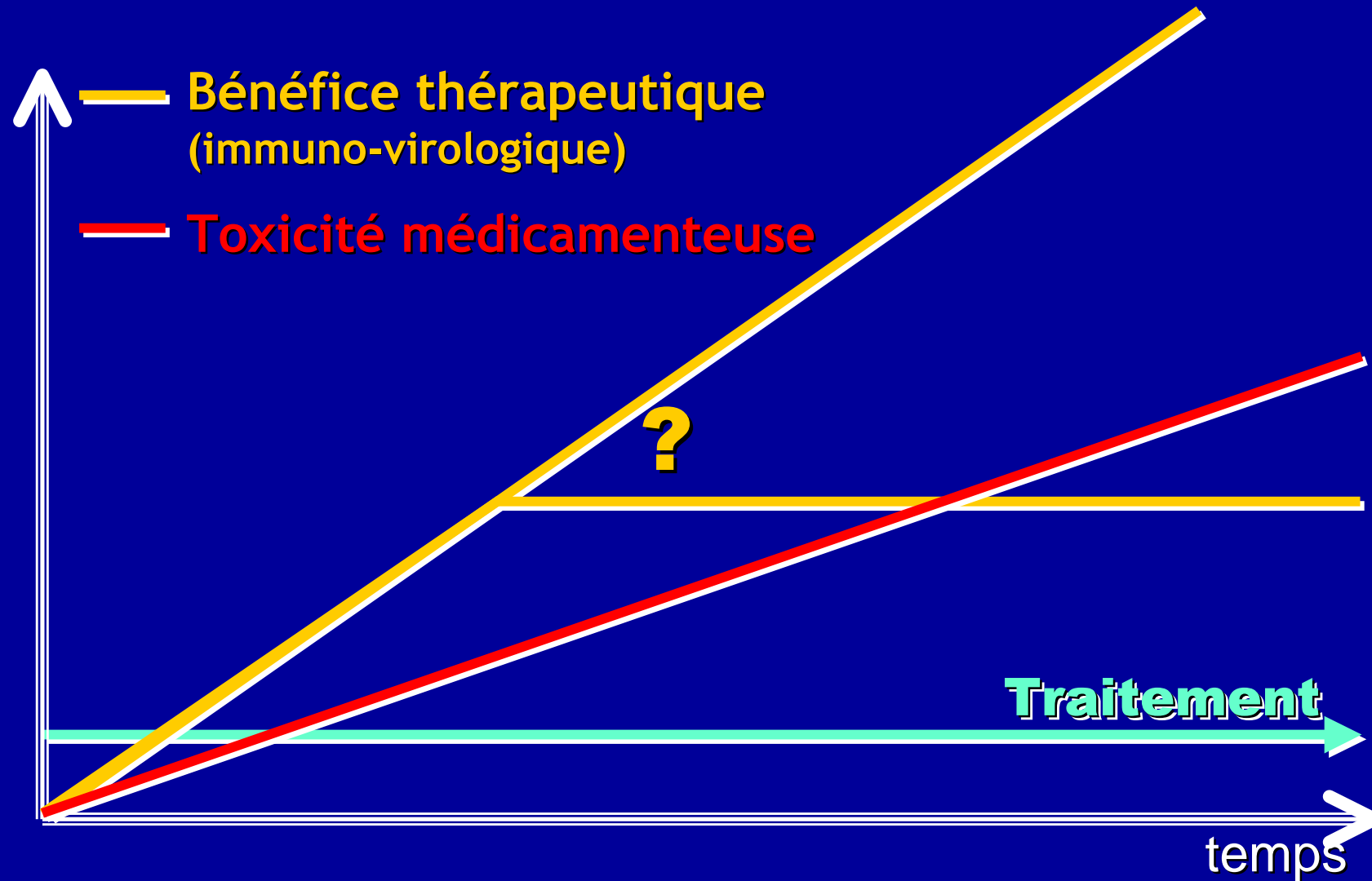
Toxicité
à long terme ?

Bénéfice
à long terme ?

Un traitement
à vie ?

Quels sont les objectifs du traitement ?

Bénéfice vs. Toxicité



Toxicité à Court Terme :

hypersensibilité médicamenteuse
profils de toxicité spécifique

Rash & Hypersensibilité

- 2 ARV posent des problèmes particuliers :
 - ABC : Syndrome d'hypersensibilité
 - NVP : Rash, Syndrome d'hypersensibilité
- ↳ RÈGLES D'EMPLOI SPÉCIFIQUES
- Rash (rarement hypersensibilité) possible :
 - EFV
 - Autres ...

Abacavir

- Hypersensibilité : 3 à 7 %
- Génétiquement déterminée : HLA, hsp 70
- 2 à 6 premières semaines de traitement
- Symptomatologie :
 - Cutanée, respiratoire, articulaire, abdominale
 - Fièvre
- Éducation du patient
- Décider à bon escient de l'arrêt car réintroduction interdite

Abacavir

- Western Australian HIV cohort
 - 181 sujets exposés :

	Abacavir hypersensitive (n=18)	Abacavir tolerant (n=167)	Odds ratio (95% CI)	p _c
<i>HLA-B*5701</i>	14 (78%)	4 (2%)	117 (29–481)	<0.0001
<i>HLA-DR7, HLA-DQ3</i>	13 (72%)	6 (3%)	73 (20–268)	<0.0001
<i>HLA-B*5701, HLA-DR7, HLA-DQ3</i>	13 (72%)	0 (0%)	822 (43–15 675)	<0.0001

Table 2: **Contribution of combined or individual loci of 57.1 ancestral haplotype to susceptibility to abacavir hypersensitivity**

Abacavir

- Western Australian HIV cohort
 - 238 sujets exposés :

	Cas (n = 18)	Témoins (n = 230)	Odds ratio	<i>P</i>
HLA-B*5701	94,4%	1,7%	960	$< 10^{-5}$
HLA-B*5701, HspA1L	94,4%	0,4%	3893	$< 10^{-5}$

Névirapine

- Rash : 9 à 32 %
 - sévère dans ≈ 7 % des cas (→ Stevens-Johnson ou Lyell)
- Syndrome d'hypersensibilité
- Signes biologiques : cytolyse hépatique, hyperéosinophilie
- Facteurs de risque, inconstamment confirmés :



Petit poids, taux circulants

Stade clinique, CD4

– Âge > 40 ans, Sexe féminin (! Femmes enceintes !)

- Demi-dose pendant 2 semaines, surveillance clinique et biologique tous les 15 jours pendant 3 mois
- Période la plus critique : J14-J21
- Pas d'efficacité préventive de la cétirizine

Knobel, JAIDS 2004; 37: 1276-81

Launay, CID 2004; 38: e66-72

Névirapine : Prédiposition Génétique

N = 241 nevirapine exposed

* Total adverse reactions = 26

* Adverse reactions defining nevirapine hypersensitivity = 14 (excluding isolated rash)

Risk factors for HLA-DRB1*0101 :

	Odds ratio	Sensitivity
Total cases (26/241)	3.0 (P = .035)	31%
Cases excluding isolated rash (14/241)	4.9 (P = .009)	43%
Cases excluding CD4% < 25% (15/232)	9.8 (P = .003)	60%

In a cohort of 1000 Caucasians, risk stratification based on CD4% < 25% and HLA-DRB1*0101 would identify 24 patients at risk for nevirapine hypersensitivity

Assumes prevalence of HLA marker of 19% in tested population

Predictive power of test = 60%

Number needed to test to prevent 1 case of nevirapine hypersensitivity = 14

Névirapine : Prédiposition Génétique

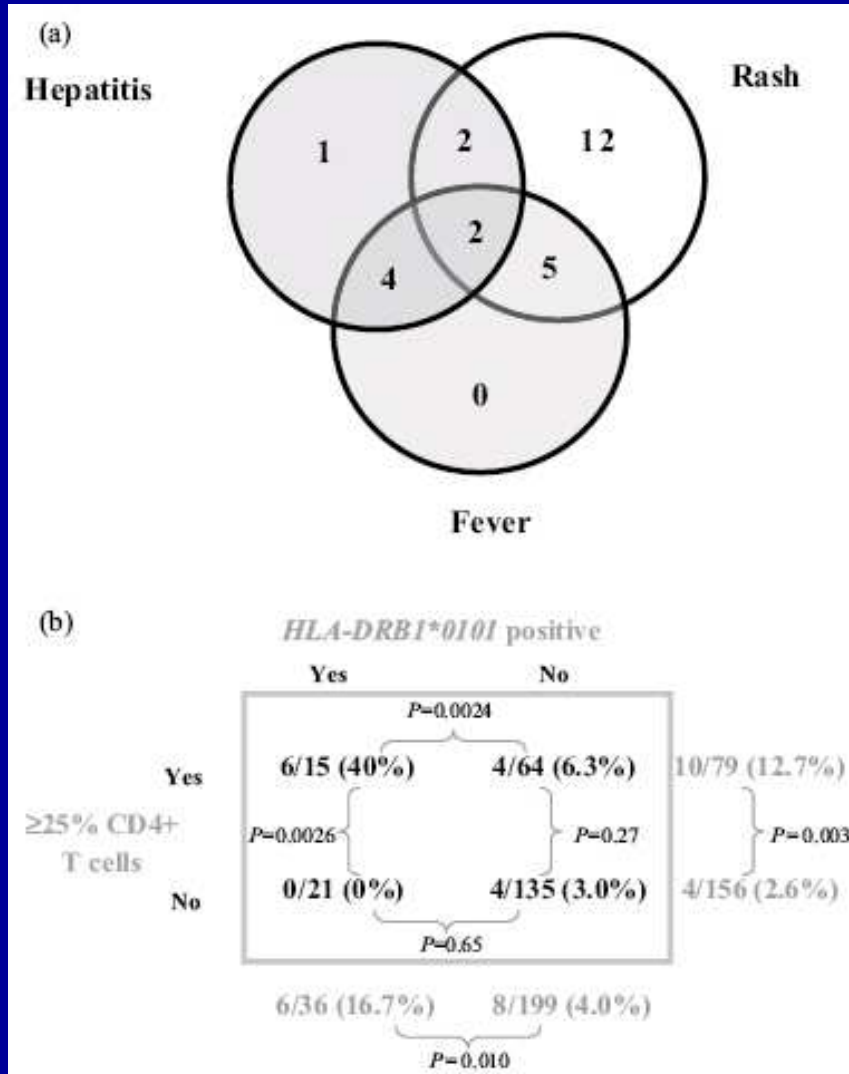


Fig. 1. Manifestations and predictors of nevirapine-associated reactions. (a) Characteristics of nevirapine-associated reactions according to the presence of rash ($n = 21$), hepatitis ($n = 9$) or fever ($n = 11$) in a cohort of 235 nevirapine-exposed individuals. The shading indicates 14 patients who experienced a multisystem or hepatotoxic reaction. (b) Frequency of nevirapine hypersensitivity reactions (excluding isolated rash) stratified according to the presence of *HLA-DRB1*0101* and 25% or more CD4 T cells. Note that significant associations according to *HLA-DRB1*0101* positivity ($P = 0.01$) and a higher percentage of CD4 T cells ($P = 0.003$) appears to be best explained by an interaction between these two risk factors.

Toxicité à Court Terme : INTI

- AZT, ddI...: Inconfort digestif
- AZT : anomalies hématologiques
 - Myélotoxicité, macrocytose
 - Érythroblastopénie
- TDF :
 - Tubulopathies
- Autres :
 - Céphalées, troubles du sommeil, éruptions
 - Fatigue...



Toxicité à Court Terme : EFV

- Vertiges, ébriété
- Activité onirique
- Troubles de la concentration, de la mémoire
- Modifications de l'humeur
 - Agressivité, dépression
- Polymorphisme de CYP2B6 : G516T
 - Associé à des taux circulants plus élevés
 - Et aux effets neurologiques précoces

Troubles Neuro-Psychiatriques

Troubles	Population générale	Population VIH+	Sous EFV
Tr. cognitifs		8 à 20,7 %	
Tr. de l'attention		8,6 à 37,4 %	0 à 8 %
Tr. de la mémoire	40 % (>65 ans)		0 à 13,2 %
Tr. du sommeil			
Insomnie	10 à 50 %	17,2 à 73 %	4,1 à 35 %
Cauchemars, rêves		4 %	14 à 22 % (1 mois) 0,7 % (3 ans)
Tr. de l'humeur			
Tr. anxieux	17,3 % (H) 36 % (F)	32 à 53,5 %	3,7 à 9,8 %
Dépression	10 à 20 %	14 à 46 %	1,6 % (essais) à 22-30% (cohortes)
Tr. maniaques	0,45 à 1%	4 à 26,5 %	0,1 à 28 %
Tr. psychotiques	3 à 38,7 %	3,7 %	0,4 à 6,9 %
Conduites suicidaires	20,8/100 000	3 à 11% (suicides) 27 à 33 % (idées)	0,1 à 0,4 % (suicides) 0,6 à 10,9 % (idées)

Dépression et EFV

- Étude ALIZE (ANRS 099)
 - Maintien de HAART avec IP (n=177) vs. switch pour ddI+FTC+EFV (n=178), 48 semaines
- Dépression et tentatives de suicide :

	IP	EFV
Dépressions	9	14
TS	3	1
Incidence p. 100 PA	8,6 [3,7;13,4]	10,5 [5,2;15,8]

- Modèle :
 - **ATCD de dépression : HR = 6,1 [2,5;15,1]**
 - Âge : HR = 0,77 [0,61;0,97] / 5 ans
 - Traitement et interaction avec les ATCD non associés

Toxicité à Court Terme : IP

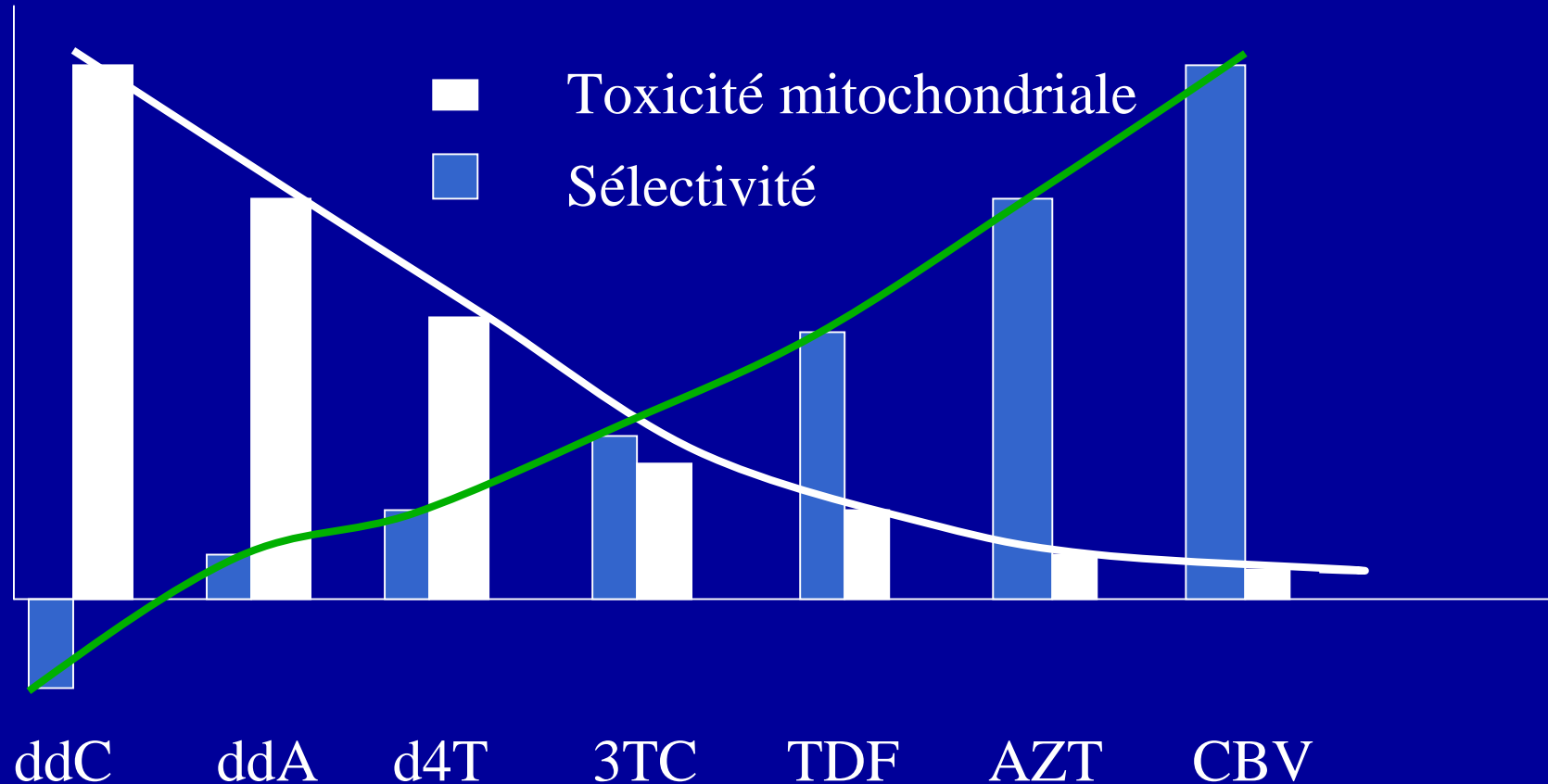
- Effets de classe :
 - Diarrhée, nausées
 - Hépatites médicamenteuses
 - Rôle de la coinfection
 - Rôle de la restauration immunitaire ?
- Particularités :
 - IDV et lithiase
 - IDV et ATV : hyperbilirubinémie libre

Toxicité à Moyen Terme :

toxicité mitochondriale des INTI

Pharmacologie des INTI-TP

- Effet des INTI sur : HIV RT > Pol γ > Pol β > Pol α = Pol ϵ
- Index de sélectivité vs. Toxicité :



Toxicité Mitochondriale des INTI

- AZT : muscle, moelle
- AZT (+3TC) : SNC in utero et post partum
- ddI, ddC, d4T : nerf périphérique, pancréas
- Tous, fonction de leur sélectivité :
 - Tissu adipeux (lipoatrophie, d4T)
 - Métabolisme (hyperlactatémie)
 - Stéatose
- Immunodépression et « risque mitochondrial » :
 - Lipoatrophie, pancréatite, neuropathie...
 - ...plus fréquents si $CD4 < 200/mm^3$

INTI & Mito : Physiopathologie

- Interférence avec ADN Poly : ▲ ADN mito ▲ fonction
- 87 sujets VIH+, traités ou non
 - 130 biopsies de tissu adipeux sous-cutané (34 de patients non traités, 96 de patients sous INTI)

	Naifs	AZT	d4T	Non-Thymidine
ADN mt (copies/cell)	1427 (413-6570)	761 (94-2846)	250 (61-2287)	1675 (916-4180)
En 2-12 mois (n=14)		-263 copies/cell/mois		-69 copies/cell/mois

- Switch d4T → AZT ou ABC :
 - ADN mt X 3-11 en 1 à 24 mois



INTI & Mito : Physiopathologie

- Inhibition par l'AZT de la phosphorylation de la thymidine :
 - 2 voies : cytosol (TK1), mito (TK2)
 - AZT inhibe la phosphorylation de la thymidine dans la mitochondrie (cœur et foie)
 - → Limitation du pool de TTP, et toxicité mito
 - Cf mutations de TK2 et myopathie mitochondriale



6th International Workshop on
Adverse Drug Reactions
and Lipodystrophy in HIV
25-28 October 2004
Washington, DC, USA



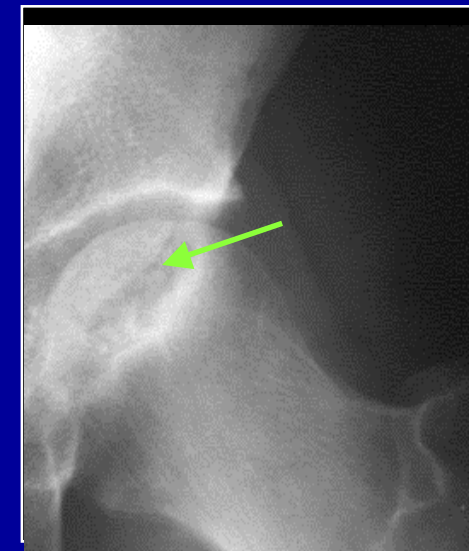
Toxicité à Long Terme :

anomalies osseuses
lipodystrophie
anomalies métaboliques
risque cardiovasculaire

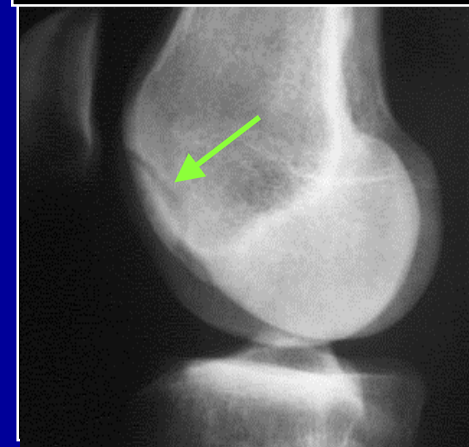
Anomalies Osseuses : Ostéonécrose



Cases	1	2	3	4	5	6	7	median
sex	Male	Male	Male	Male	Male	Male	Male	
AIDS	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	
location of ON	Hip	Hip	Hip	Hip	Hip	Hip	Knee	
age at time of ON	31.8	38.5	41.6	24.7	36.3	47.8	32.0	38.3
years from HIV diagnosis to ON	15.9	14.4	12.9	3.8	12.8	12.8	3.4	12.8
CD4 at HAART initiation	5	8	150	15	18	125	127	18.0
CD4 at time of ON	336	98	124	211	280	360	588	280.0
log plasma viral load at ON	<1.3	3.0	4.9	<1.3	<1.3	<1.3	<1.3	1.3
pre-HAART exposure to NRTIs	30.6	42.4	44.5	12.0	54.0	34.5	0	34.5
months from HAART to ON	39.9	41.8	43.4	18.0	28.0	8.0	32.0	32.0
max. fasting CHOL (mmol/l)	7.40	13.40	5.1	5.79	5.08	6.20	6.53	6.20
max. fasting TG (mmol/l)	2.90	3.30	7.50	6.50	3.20	ND	5.80	4.55
fat redistribution	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	
diabetes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No	



7 cas sur 280 HAART



Anomalies Osseuses : Ostéoporose

- Cohortes : 7 à 10 %
 - Role du VIH, du traitement ?? des IP ????
- Rôle particulier du TDF ?
 - Étude GS 903 (3TC + EFV + d4T vs. TDF) :
 - DMO (lombaire) à S144 :
 - d4T : -1% vs. TDF : -2,2%, $P = 0,01$**
 - Diminution observée surtout entre S24 et S48

Lipodystrophie

- Lipoatrophie périphérique
 - Visage
 - Membres (fesses)
- Lipohypertrophie tronculaire et viscérale
 - Bosse de bison
 - Adipomastie
 - Graisse péri-viscérale > sous-cutanée abdo
- Atrophie : INTI (et IP)
- Hypertrophie : IP

Rôle des ARV : 1. IP

- Différenciation / métabolisme adipocytaire :
- ↓ différenciation (3T3-F442A), ↑ apoptose
- ↓ SREBP-1, PPAR γ , C/EBP α , par séquestration périnucléaire de SREBP-1, correction par rosiglitazone
- ↓ GLUT-4
- Anomalies retrouvées *in vitro* & *in vivo*

- ➡ lipoatrophie (hypertrophie ?)

- ➡ insulino-résistance

- ➡ hyperlipidémie

Nguyen et coll., AIDS 2000

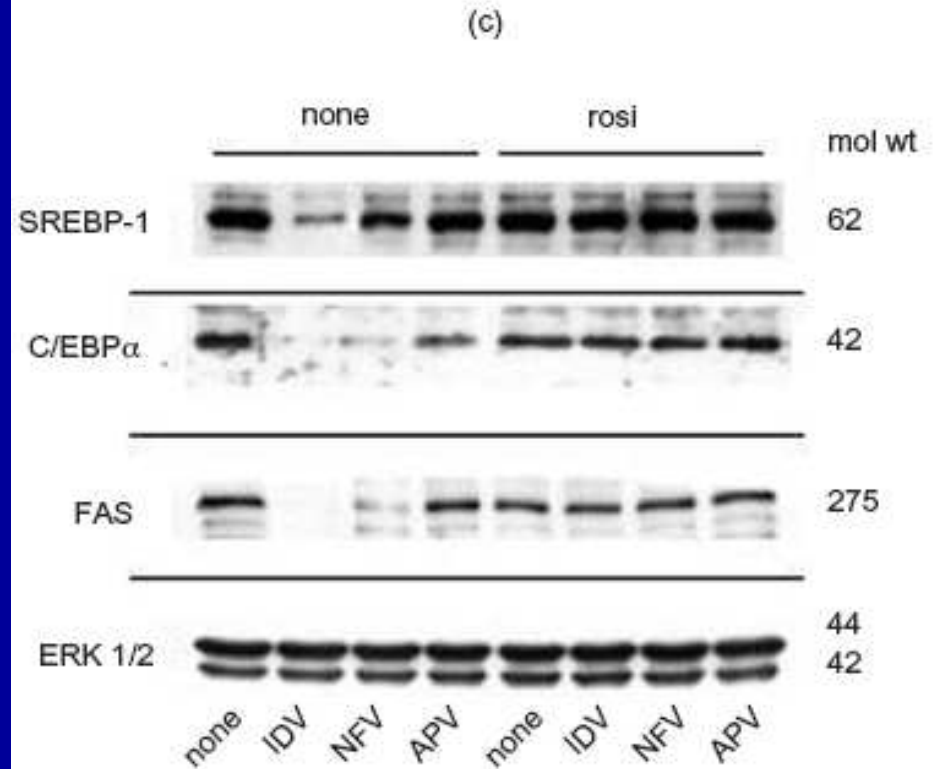
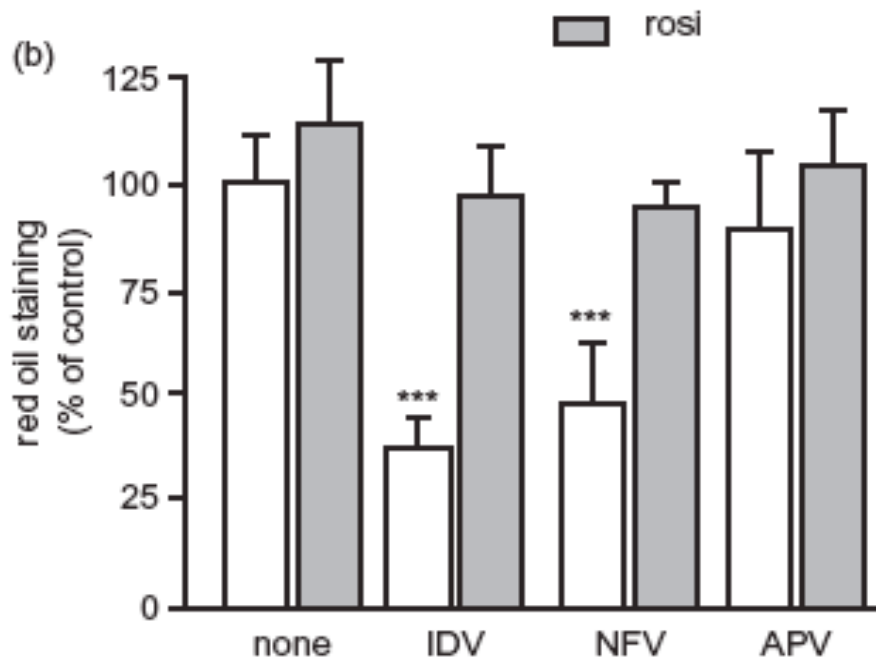
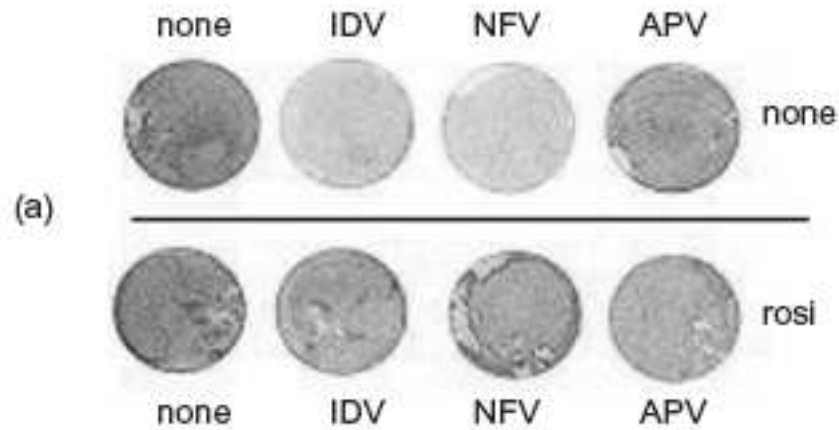
Dowell et coll., JBC 2000

*Caron et coll., Diabetes
2001 Caron et coll., Athènes
2001*

Murata et coll., Athènes 2001

Hruz et coll., Athènes 2001

Rôle des ARV : 1. IP



Caron AIDS 2003; 2437-44

Fig. 1 IDV, NFV and APV differently alter adipose conversion in 3T3-F442A cells.

Rôle des ARV : 1. IP

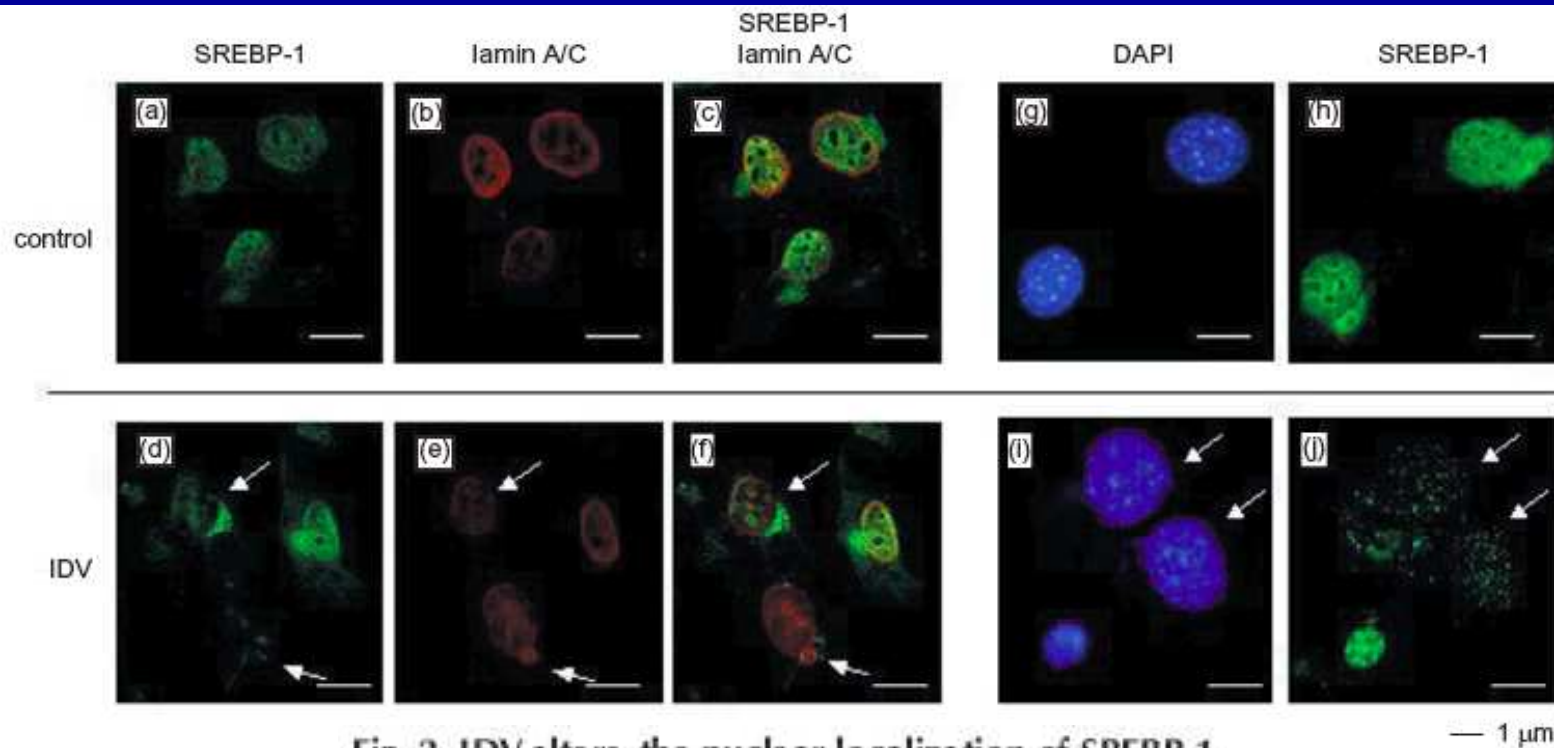


Fig. 2. IDV alters the nuclear localization of SREBP-1.

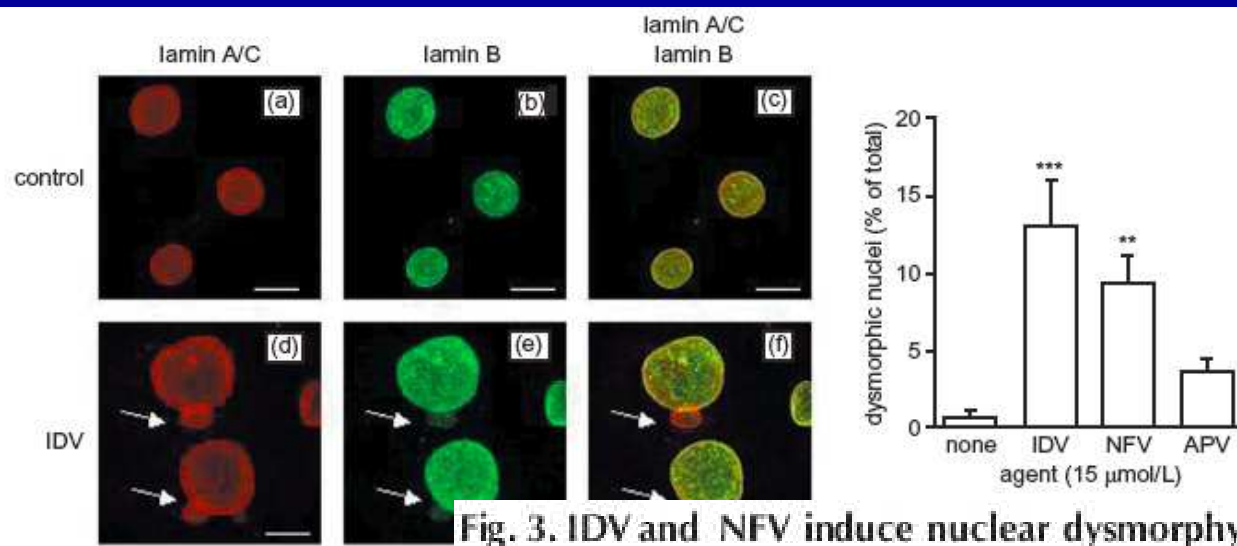


Fig. 3. IDV and NFV induce nuclear dysmorphism.

Caron AIDS 2003;
2437-44

Rôle des ARV : 2. INTI

- Toxicité mitochondriale :
- Métabolisme énergétique et oxydatif
- ↑ apoptose adipocytaire
- ↓ ADN mitochondrial
-  lipoatrophie

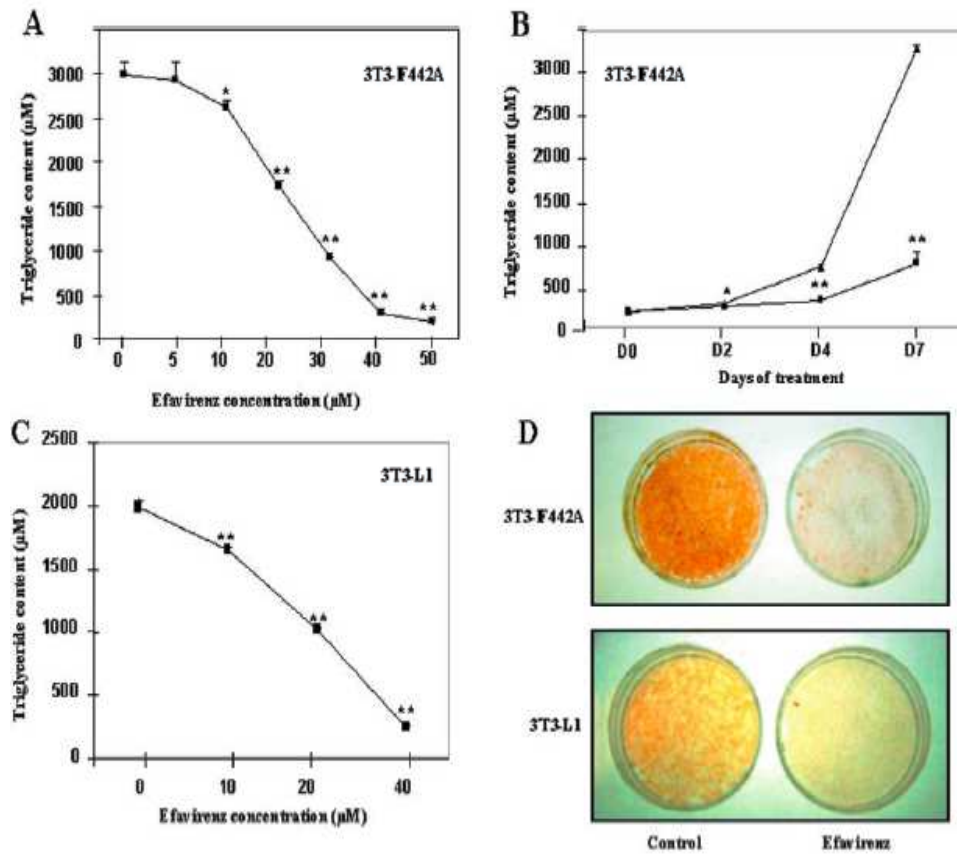
Domingo et coll., AIDS 1999

Shikuma et coll., AIDS 2001

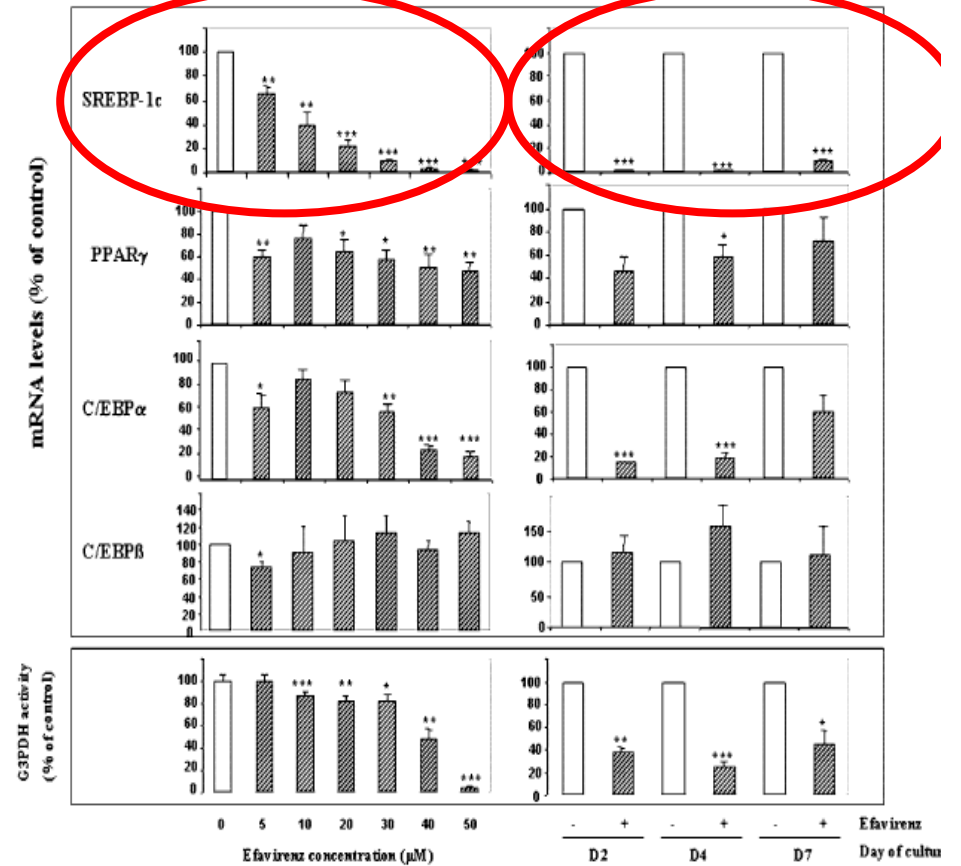
Leclercq et coll., Athènes 2001

Rôle des ARV : 3. INNTI (EFV) ?

Effects of Efavirenz on Preadipocytes and Adipocytes



Effects of Efavirenz on Preadipocytes and Adipocytes



Dérégulation Cytokinique

- Culture lignée 3T3F442A avec ARV
(IDV, NFV, APV, LPV, RTV, AZT, d4T):
- IL-6 : ↗ (x 2) par IP (sauf APV), AZT, d4T
- TNF α : ↗ (x 2) par IDV, NFV, AZT, d4T
- IL-1 β : ↗ (x 2) par IP (sauf APV), AZT, d4T
– Augmentation de la sécrétion et ARNm
- Adiponectine : ↘ par IP (80%), APV (50%),
AZT, d4T (70%)

Rôle du Terrain

- “Terrain”
 - État nutritionnel, régime alimentaire
 - Âge, ethnie, sexe, statut hormonal
 - Génétique
- Restauration immunitaire
 - Réponse CD4
 - Cellules CD8 TNF α +, IFN α
- Coinfection VHC et IFN

Rakotoambina et coll., JAIDS 2001

Christeff et coll., AIDS 1999

Ledru et coll., Blood 2000

Christeff et coll., Athènes 2001

Zylberberberg et coll., AIDS 2000

Duong et coll., JAIDS 2001

Bentata et coll., Athènes 2001

Prédisposition Génétique

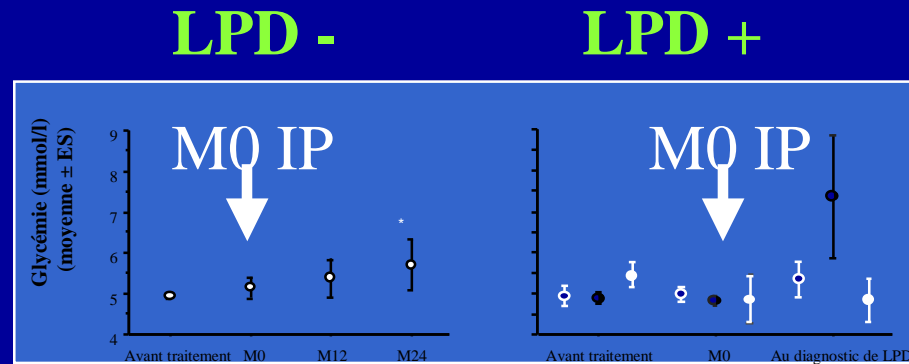
- Polymorphisme Apo CIII et
 - Hyperlipidémie (Fauvel et al. *AIDS* 2001)
 - Lipodystrophie clinique (Bonnet et al. *JCEM* 2001)
- Polymorphisme gène du TNF α et LPD :
 - Positions -238, -308 Modèle de Cox
 - Résultats :
 - Polymorphisme -238G \rightarrow A : 11,3% des patients
 - \uparrow Risque de LPD (RR = 1.73, $P = 0.041$)
 - Indépendant des autres facteurs (âge, INTI,...)

Anomalies Métaboliques

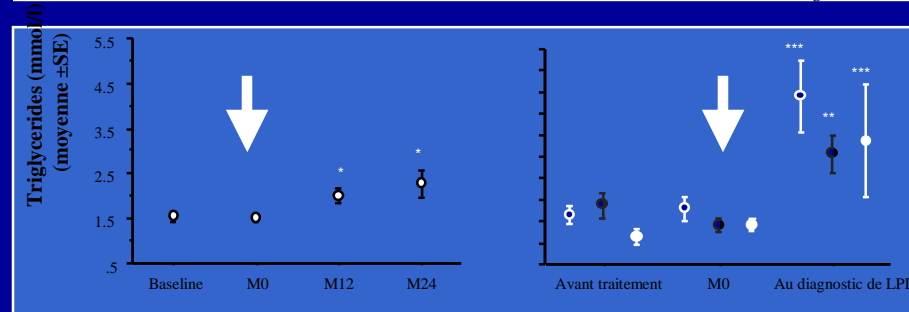
- Hyperlipidémie
 - Hypertriglycéridémie
 - Hypercholestérolémie (LDL)
- Insulinorésistance
 - Hyperinsulinémie
 - Intolérance au glucose (HGPO)
 - Diabète

Responsabilité des ARV : 1.IP

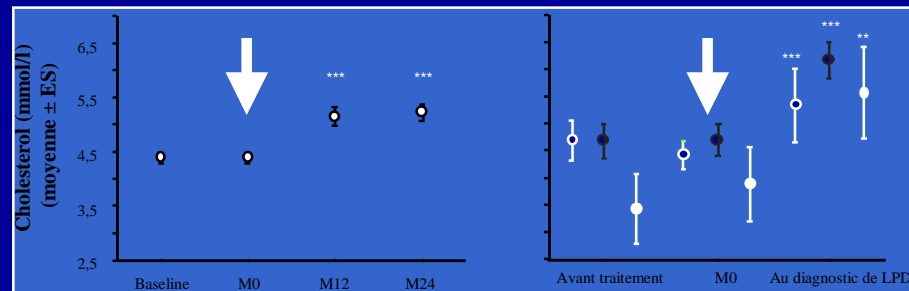
Glycémie



Triglycéridémie



Cholestérolémie



*Rakotoambinina
& coll., JAIDS 2001*

Responsabilité des ARV : 2.INTI

- 753 patients naïfs de traitement ARV: 3TC + EFV + d4T vs. TDF
- A 144 semaines : 76/72% de CV < 400 copies/ml
- Lipides :

	Δ TG	TG	Δ Chol	Δ LDL
	(g/l)	Grade 4	(g/l)	(g/l)
d4T	+1,34	40/296	+0,58	+0,26
TDF	+0,01	8/296	+0,30	+0,14
P	<10 ⁻³	<10 ⁻³	<10 ⁻³	<10 ⁻³



Responsabilité des ARV : 3. INNTI

- Prélèvements à S0 et S16 de HAART :
 - Spectroscopie RMN

	Évolution des paramètres (* $P < 0,05$)						
	TG	Chol	HDL	LDL	« Grandes » HDL	« Petites » HDL	Nombre de particules LDL
NFV	+26,5%	+34,5%	+15,5%*	+45%*	+8,2%*	+44,8%*	+45%*
EFV	+38,2%	+22%	+35,4%*	+17%*	+40,9%*	+25,2%*	+11,7%*

Profil de risque cardiovasculaire : FAVORABLE / DÉFAVORABLE

Synthèse

- IP
 - Hyperlipidémie
 - Insulinorésistance
 - RTV > autres, problème du « boost »
- INTI
 - Hyperlipidémie (insulinorésistance)
 - d4T > AZT > TDF, ABC
- INNTI
 - Hyperlipidémie
 - EFV > NVP

Dysfonction Endothéliale

Pression artérielle (IP)

Réactivité endothéliale (IP)

+

Anomalies lipidiques / insulino-résistance
(IP + INTI)



Athérogénèse accélérée

Facteurs de Risque Cardio-vasculaire

	APROCO (12-20 mois)		POP G ^{ale}		P	
	H	F	H	F	H	F
Tabagisme	56,6%	58%	32,7%	28.1%	<10⁻⁴	<10⁻⁴
HTA	5,2%	2%	12,8%	5,5%	<10 ⁻²	NS
Taille/hanche	0,94±0,06	0,85±0,07	0,92±0,06	0,80±0,07	<10⁻⁴	<10⁻⁴
Chol HDL <1 mmol/l	44,9%	24.4%	23,1%	8%	<10⁻⁴	0,01
Chol LDL ≥ 3,4 mmol/l	60,6%	50%	68,7%	49,1%	NS	NS
TG > 2,2 mmol/l	32,3%	29,2%	13,5%	3%	<10⁻⁴	<10⁻⁴
Glycémie > 7 mmol/l	2%	2,1%	3%	2%	NS	NS

Risque Cardiovasculaire

- A partir de ces données, calcul du sur-risque cardiovasculaire théorique à 5 ans :

x 1,20 pour les hommes

x 1,59 pour les femmes

$P < 10^{-6}$

Dont 65% / 29%

attribuables au tabagisme



Savès et coll. 2003



Risque d'Infarctus



	D:A:D study [NEJM 2003]	Mary-Krause et al, [AIDS 2003]
Type d'étude	Prospective	Cohorte hospitalière française
Nombre de patients	23468	34976
Suivi (patients-années)	36199	88029
% d'hommes	75,9%	100%
Age (ans)	39 (34-45)	Patients sans IDM Patients avec IDM 37,7 ± 9,1 41,9 ± 8,2
Exposition médiane aux antirétroviraux [années(IQR)]	Sous antirétroviraux 2,8 (0,6-4,5) (67,1% sous IP)	Sous antirétroviraux
		Patients sans IDM Patients avec IDM 2,8 (1,2-4,5) 2,9 (1,7-4,8)
		Sous IP
		Patients sans IDM Patients avec IDM 2,1 (1,2-2,9) 1,7 (1,1-2,6)
Nombre d'IDM	126	60 (49 sous IP)
Risque relatif d'IDM (IC à 95%) avec le temps sous TTT	<1 an sous TTT	<18 mois sous IP
	Jamais traités : 0,24 (0,07-0,89)	18-29 mois sous IP
	1 an² TTT < 2 ans	1,9 (1,0-3,1)
	1,34 (0,58-3,10)	30 mois sous IP
	2 ans² TTT < 3 ans	3,6 (1,8-6,2)
1,73 (0,80-3,76)		
3 ans² TTT < 4 ans		
1,98 (0,94-4,15)		
TTT > 4 ans		
2,55 (1,25-5,20)		
Multiplication du risque par rapport à la population générale	Non étudié	<18 mois sous IP
		0,8 (0,5-1,3)
		18-29 mois sous IP
		1,5 (0,8-2,5)
		30 mois sous IP
		2,9 (1,5-5,0)
Autres facteurs de risque associés aux IDM	Age, sexe M, tabac, ATCD cardiovasculaires, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, diabète	Age



Risque d'Infarctus



	D:A:D study [NEJM 2003]	Mary-Krause et al, [AIDS 2003]
Type d'étude	Prospective	Cohorte hospitalière française
Nombre de patients	23468	34976
Suivi (patients-années)	36199	88029
% d'hommes	75,9%	100%
Age (ans)	39 (34-45)	Patients sans IDM Patients avec IDM 37,7 ± 9,1 41,9 ± 8,2
Exposition médiane aux antirétroviraux [années(IQR)]	Sous antirétroviraux 2,8 (0,6-4,5) (67,1% sous IP)	Sous antirétroviraux
		Patients sans IDM Patients avec IDM 2,8 (1,2-4,5) 2,9 (1,7-4,8)
		Sous IP
		Patients sans IDM Patients avec IDM 2,1 (1,2-2,9) 1,7 (1,1-2,6)
Nombre d'IDM	126	60 (49 sous IP)
Risque relatif d'IDM (IC à 95%) avec le temps sous TTT	<1 an sous TTT	<18 mois sous IP
	Jamais traités : 0,24 (0,07-0,89)	18-29 mois sous IP
	1 an ² TTT < 2 ans	1,9 (1,0-3,1)
	2 ans ² TTT < 3 ans	3,6 (1,8-6,2)
	3 ans ² TTT < 4 ans	
TTT > 4 ans	2,55 (1,25-5,20)	
Multiplication du risque par rapport à la population générale	Non étudié	<18 mois sous IP
		18-29 mois sous IP
		30 mois sous IP
Autres facteurs de risque associés aux IDM	Age, sexe M, tabac, ATCD cardiovasculaires, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, diabète	Age



Risque d'Infarctus



	D:A:D study [NEJM 2003]	Mary-Krause et al, [AIDS 2003]
Type d'Étude	Prospective	Cohorte hospitalière française
Nombre de patients	23468	34976
Suivi (moyenne)	2,1 ans	2,1 ans

Risque relatif d'IDM
(IC 95%) avec le
tempssous TTT

<1 an sous TTT
Jamais traités : 0,24 (0,07-0,89)
1 an ²TTT < 2 ans ¹ 1,34 (0,58-3,10)
2 ans ²TTT < 3 ans ¹ 1,73 (0,80-3,76)
3 ans ²TTT < 4 ans ¹ 1,98 (0,94-4,15)
TTT > 4 ans ¹ 2,55 (1,25-5,20)

<18 mois sous PZ
18-29 mois sous IPZ ¹ 1,9 (1,0-3,1)
³ 30 mois sous PZ 3,6 (1,8-6,2)

**Multiplication du
risque par rapport à la
population générale**

Non étudié

<18 mois sous PZ 0,8 (0,5-1,3)
18-29 mois sous IPZ ¹ 1,5 (0,8-2,5)
³ 30 mois sous PZ 2,9 (1,5-5,0)

**Multiplication du
risque par rapport à la
population générale**

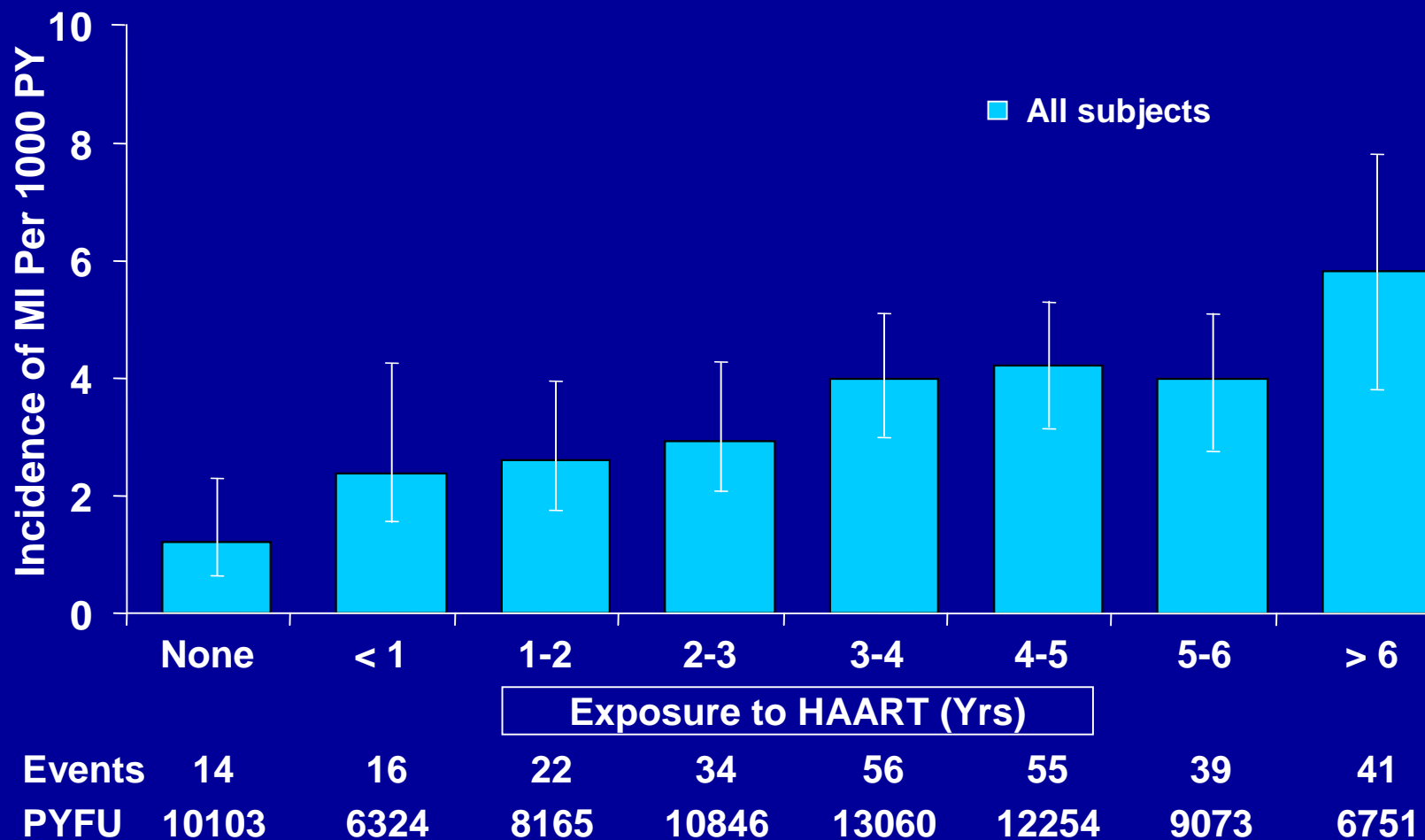
18-29 mois sous IPZ 1,5 (0,8-2,5)
³ 30 mois sous IPZ 2,9 (1,5-5,0)

**Autres facteurs de
risque associés aux
IDM**

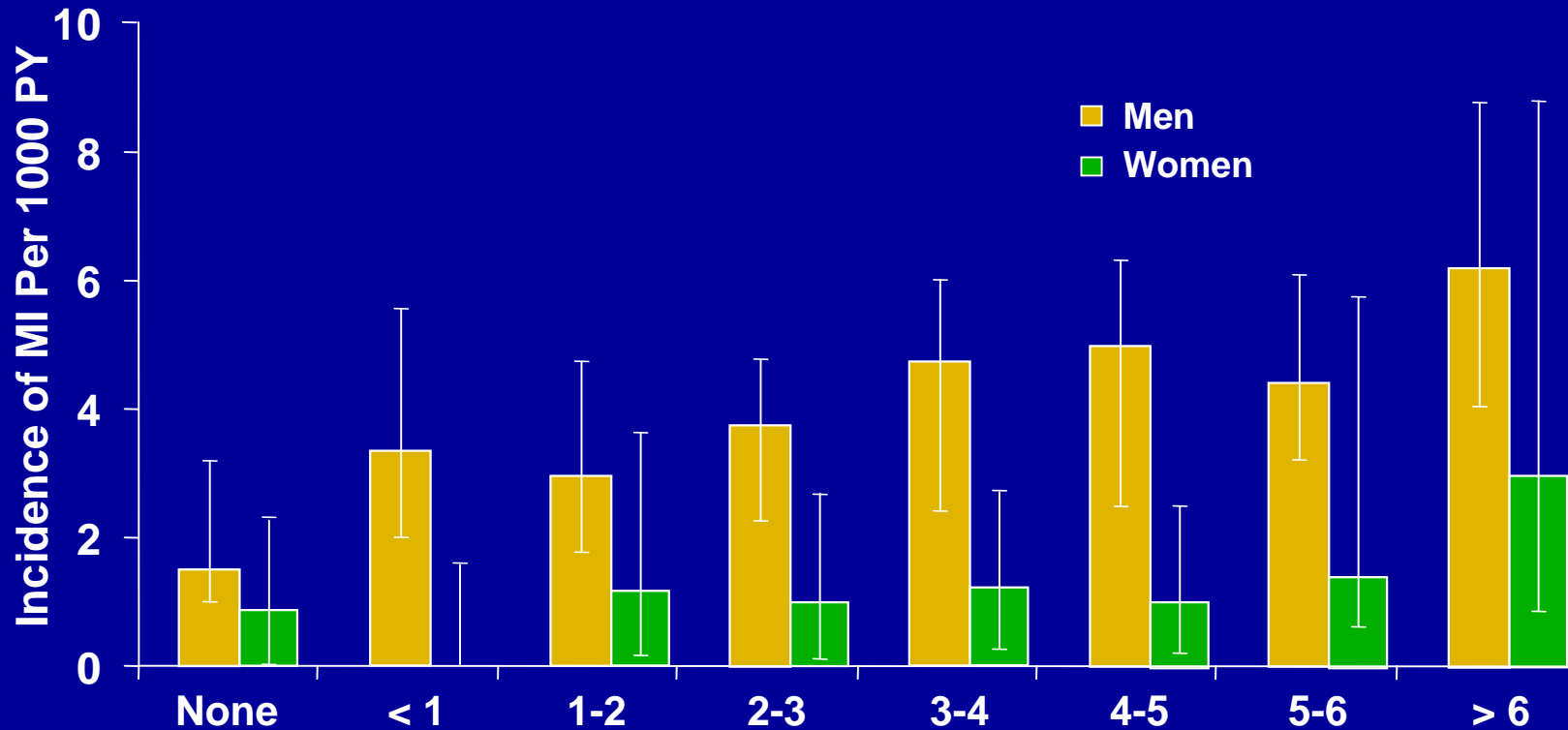
Age, sexe M, tabac,
ATCD cardiovasculaires,
hypercholestérolémie,
hypertriglycéridémie, diabète

Age

D:A:D—Prolonged Antiretroviral Exposure and Myocardial Infarction



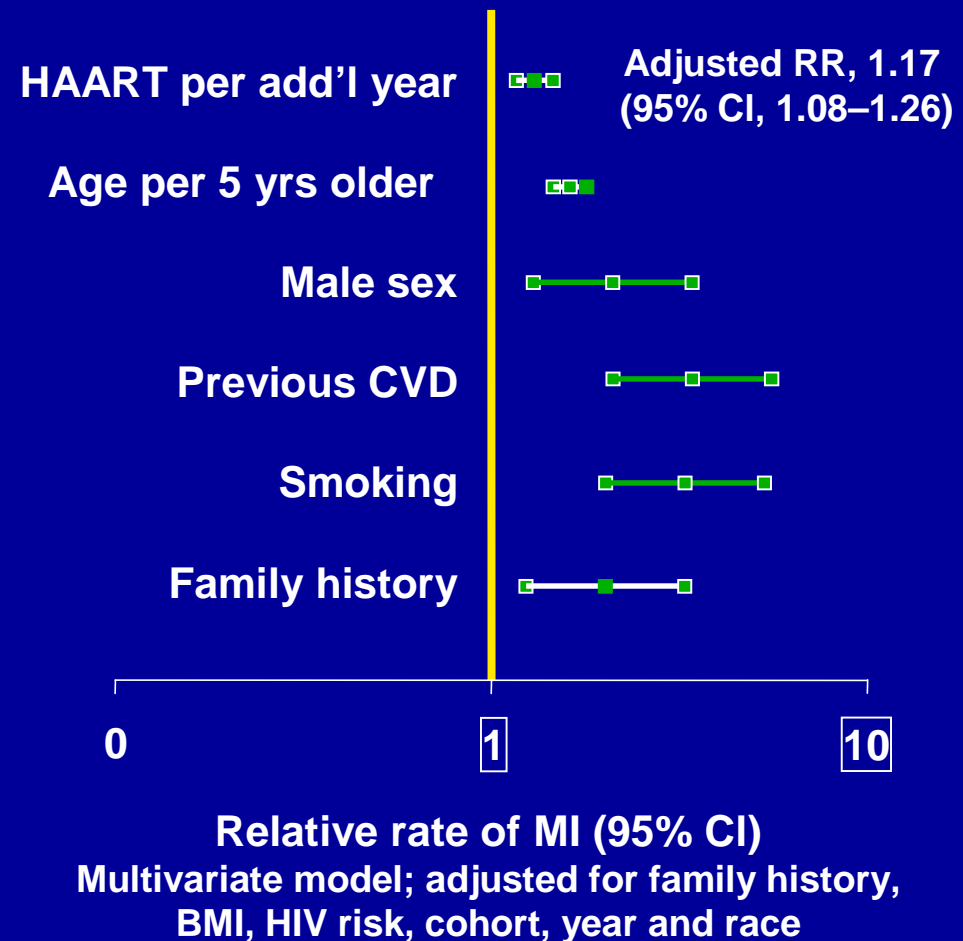
D:A:D—Prolonged Antiretroviral Exposure and Myocardial Infarction



	Exposure to HAART (Yrs)							
	None	< 1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	> 6
Events	11 / 3	16 / 0	19 / 3	31 / 3	52 / 4	52 / 3	35 / 4	37 / 4
PYFU	6633	4396	5972	8124	10106	9703	7341	5659
	3470	1928	2193	2722	1954	2551	1732	1093

D:A:D—Prolonged Antiretroviral Exposure and Myocardial Infarction

- Updated analysis shows continuing increase in risk with longer duration^[1]
- Increased risk partially but not completely explained by dyslipidemia
- However, trend for *decreasing* MI incidence from 2000-2003 after adjusting for ↓ smoking, ↑ lipid-lowering therapy^[2]

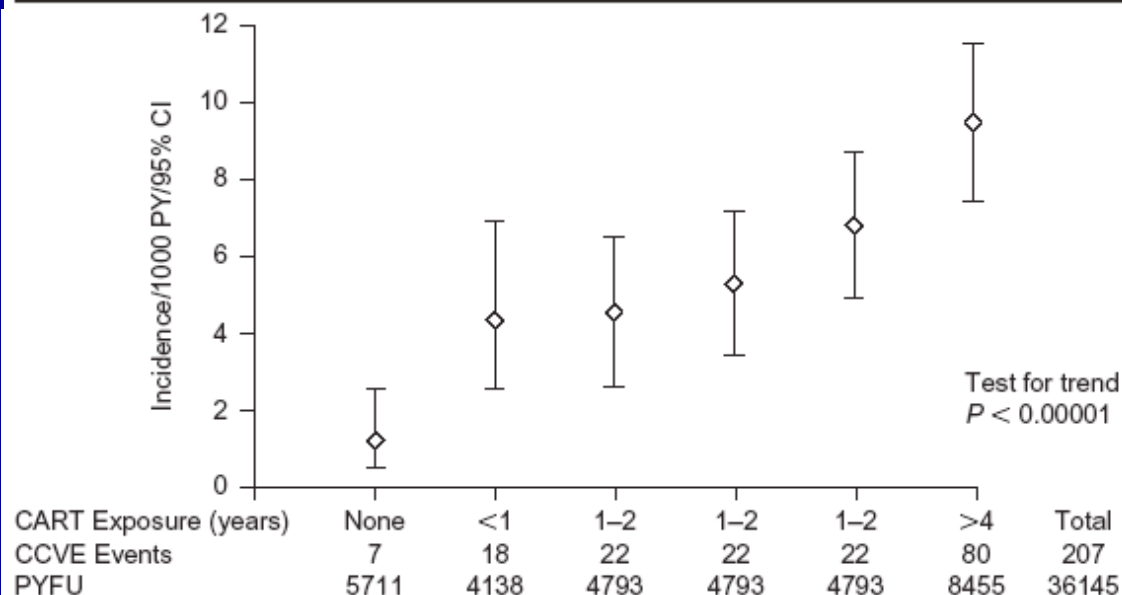


Accidents Vasculaires Cérébraux

- Étude D:A:D : 36145 PA de suivi

Table 1. Patients with cardio- and cerebro-vascular events (CCVE), as a total and as first events.

Type of event	Total number of events	Number of patients experiencing event as first event (%)	Non-fatal (row %)	Fatal (row %)
Acute myocardial infarction	134	126 (60.9)	90 (71.4)	36 (28.6)
Invasive cardiovascular procedure	87	39 (18.8)	39 (100.0)	0 (0.0)
Coronary angioplasty/stenting	69	28	28	0
Coronary artery bypass	17	10	10	0
Carotid endarterectomy	1	1	1	0
Stroke	41	38 (18.4)	29 (76.3)	9 (23.7)
Death from CCVE	6	4 (1.9)	0 (0.0)	4 (100.0)
Total number of events	268	207 (100.0)	158 (76.3)	49 (23.7)



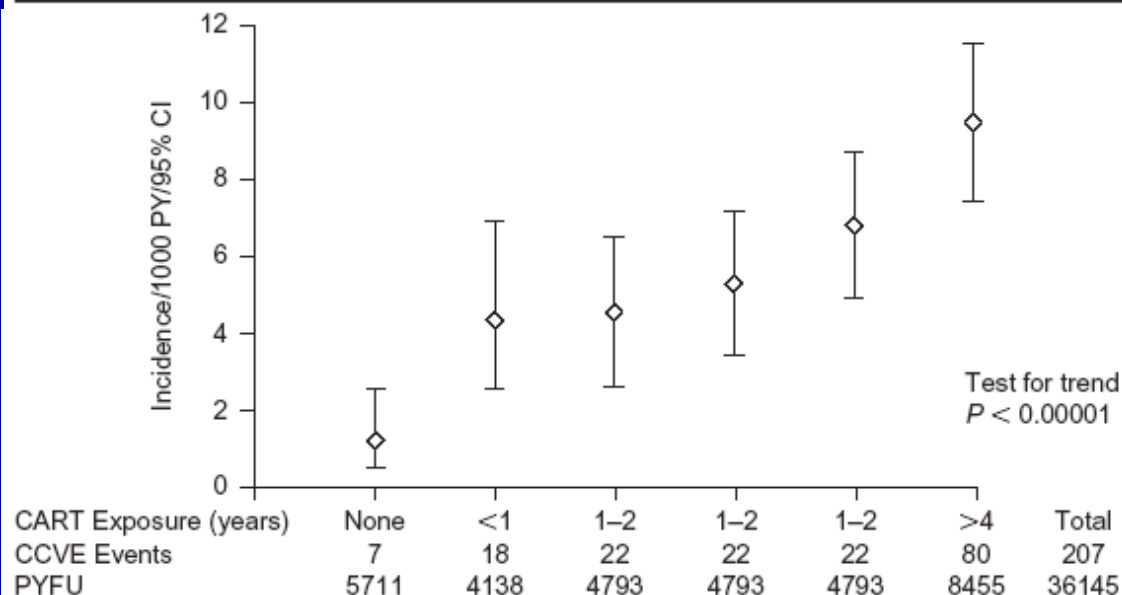
DAD writing committee
AIDS 2004; 18:1811-17

Accidents Vasculaires Cérébraux

- Étude D:A:D : 36145 PA de suivi

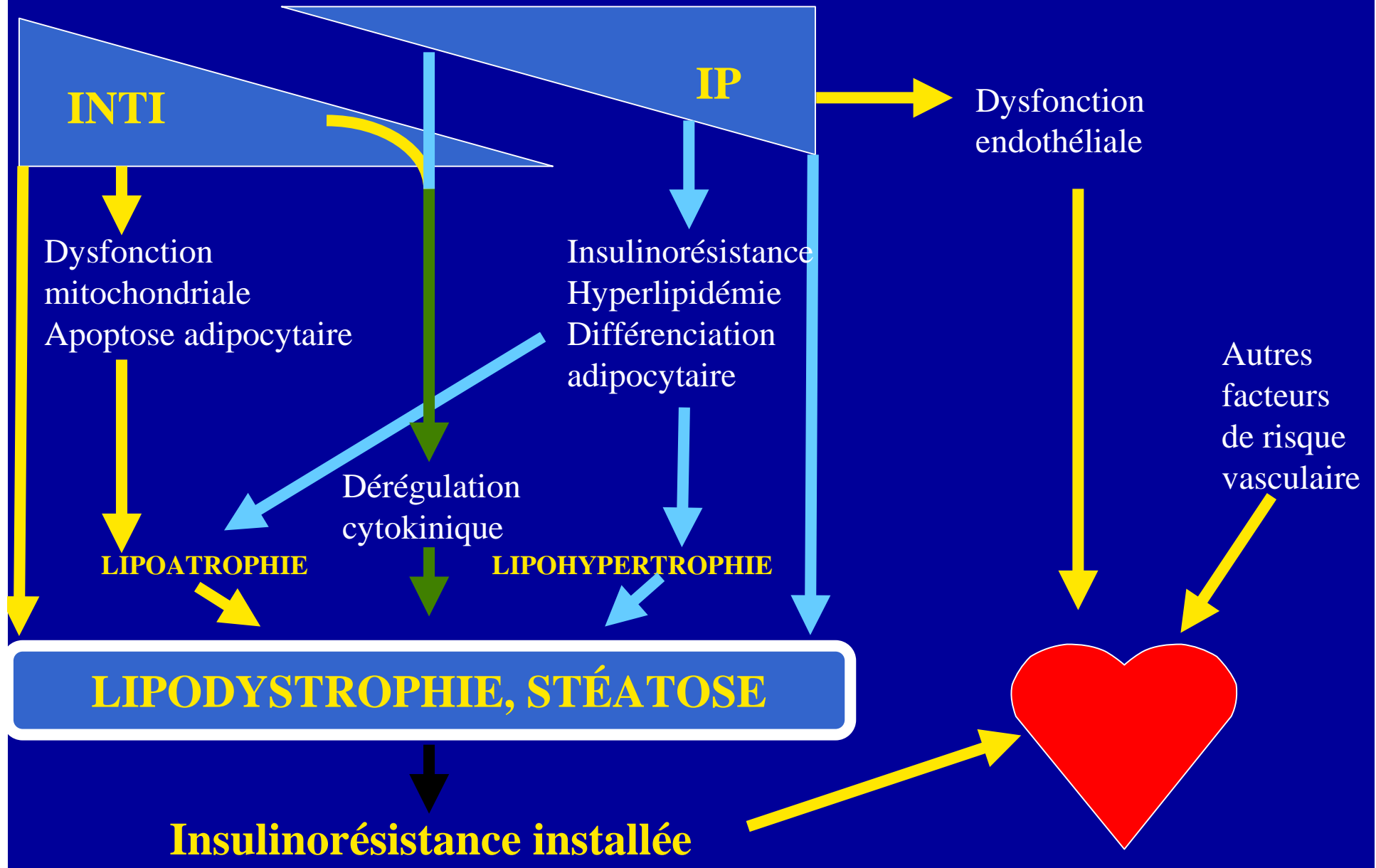
Table 1. Patients with cardio- and cerebro-vascular events (CCVE), as a total and as first events.

Type of event	Total number of events	Number of patients experiencing event as first event (%)	Non-fatal (row %)	Fatal (row %)
Acute myocardial infarction	134	126 (60.9)	90 (71.4)	36 (28.6)
Invasive cardiovascular procedure	87	39 (18.8)	39 (100.0)	0 (0.0)
Coronary angioplasty/stenting	69	28	28	0
Coronary artery bypass	17	10	10	0
Carotid endarterectomy	1	1	1	0
Stroke	41	38 (18.4)	29 (76.3)	9 (23.7)
Death from CCVE	6	4 (1.9)	0 (0.0)	4 (100.0)
Total number of events	268	207 (100.0)	158 (76.3)	49 (23.7)



DAD writing committee
AIDS 2004; 18:1811-17

Schéma Général



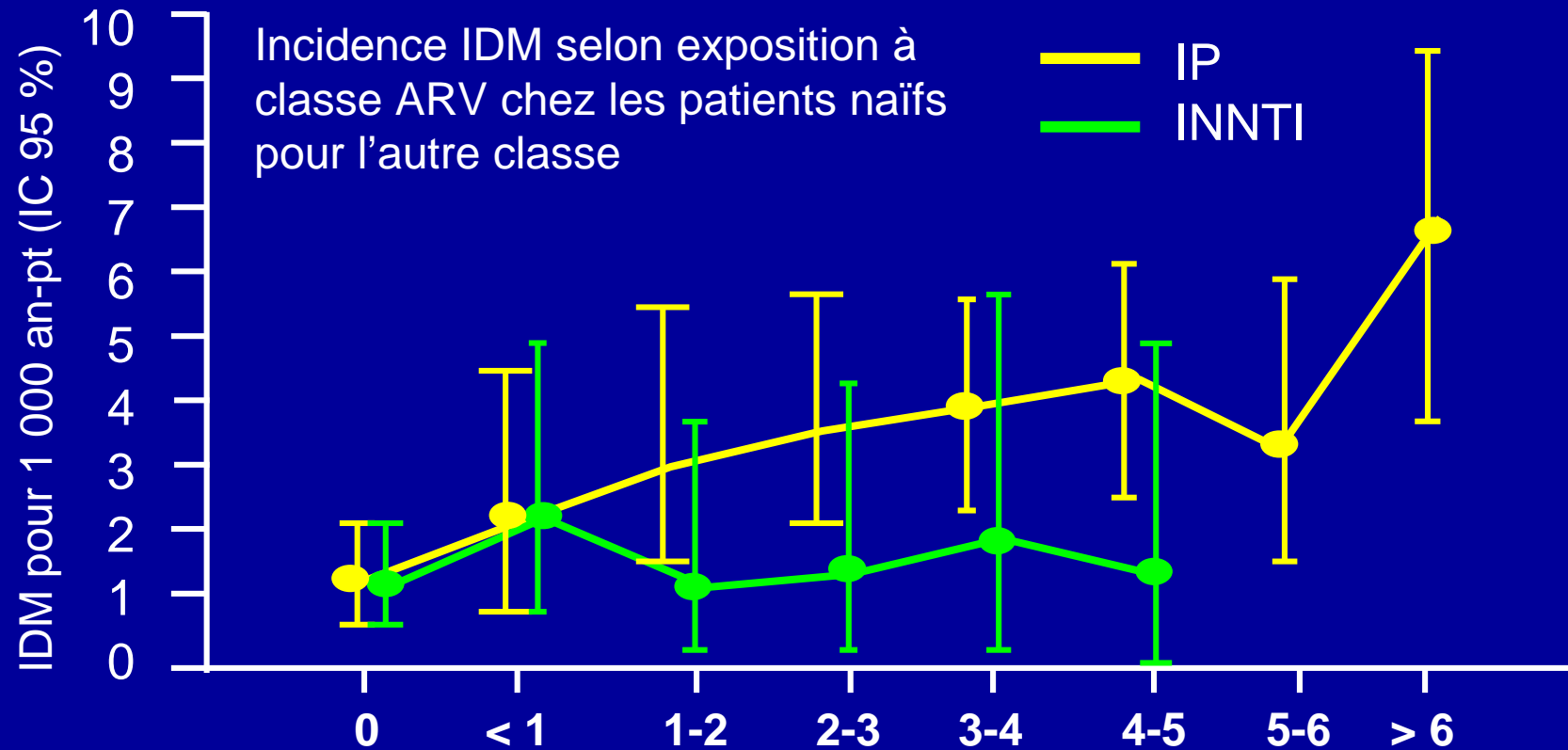
Interprétation & Remarques

- Données accumulées avec IP « de 1ère génération »
- Quid des patients n'ayant jamais reçu d'IP ?
- Quid des patients n'ayant reçu que les nouveaux IP ?
- De plus, patients différents en 2004 *vs.* 1996

Infarctus du myocarde : impact des INNTI et des IP, étude D:A:D (1)

- 23 437 patients (24 % de femmes)
 - âge médian : 39 ans, CD4 médians : 418/mm³
- Après 94 469 patients-années de suivi, survenue de 345 IDM
- **Incidence IDM**
 - **Global :** 3,7/1 000 PA (↓ de 1999 à 2005)
 - **Patients naïfs IP** 1,53/1000 PA
 - **Patients sous IP > 6 ans** 6/1000 PA
- **RR incidence IDM** ajusté sur sexe, âge, cohorte, année, ATCD personnels et familiaux, CV, tabac, IMC, autre classe ARV
 - **1,16 (IC 95 % : 1,10-1,23) par année d'IP (p = 0,0001)**
 - **1,05 (IC 95 % : 0,98-1,13) par année d'INNTI (p = 0,17)**
- Risque IDM associé à cholestérol total, HDL-cholestérol et TG
- **RR incidence IDM** après ajustement également sur ces paramètres lipidiques
 - **1,10 (IC 95 % : 1,03-1,17) par année d'IP**
 - **1,00 (IC 95 % : 0,93-1,10) par année d'INNTI**
- **Conclusion :** les IPs, mais pas les INNTIs, sont associés à un risque accru d'IDM, partiellement expliqué par l'hyperlipidémie

Infarctus du myocarde : impact des INNTI et des IP, étude D:A:D (2)



IDM (n)	16	7	12	19	25	23	12	22	136
Suivi (an-pt)	11815	3108	3808	5144	6108	5199	3525	3306	42013
IDM (n)	16	6	3	3	3	2			33
Suivi (an-pt)	11815	2585	2294	1980	1525	1424			21623

Impact sur le Suivi

- Éducation des patients
- Attention portée aux facteurs de risque vasculaire :
 - Tabac
 - HTA
 - ATCD personnels et familiaux
 - Hyperlipidémie, insulino-résistance
- Attitude interventionniste :
 - Tabac
 - Hypotenseurs
 - Hypolipémiants
 - Insulinosensibilisateurs

Impact sur les Stratégies ARV

- Reculer la mise sous traitement :
 - Cf recommandations... et leur limites
- Choix des molécules initiales :
 - Place des IP ? Lesquels ?
- Stratégies d'économie des molécules :
 - Interruptions thérapeutiques
 - Immunothérapie spécifique ou non spécifique
 - ... sachant que parmi les facteurs de réussite figurent les CD4 et leur nadir...

Quelques Références

- Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005;352:48-62
- Nolan D, Mallal S. Complications associated with NRTI therapy: update on clinical features and possible pathogenic mechanisms. *Antiviral Ther* 2004;9:849-63.
- Gougeon ML, Pénicaud L, Fromenty B, Leclercq P, Viard JP, Capeau J. Adipocytes targets and actors in the pathogenesis of HIV-associated lipodystrophy and metabolic alterations. *Antiviral Ther* 2004; 9: 161-77