

# Toxicité des Antirétroviraux

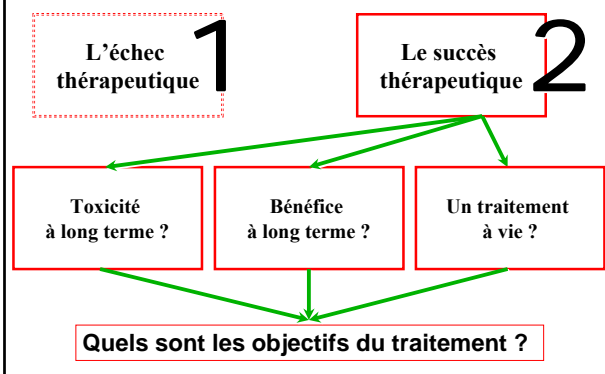
Jean-Paul Viard  
Hôpital Necker, Paris  
Janvier 2005

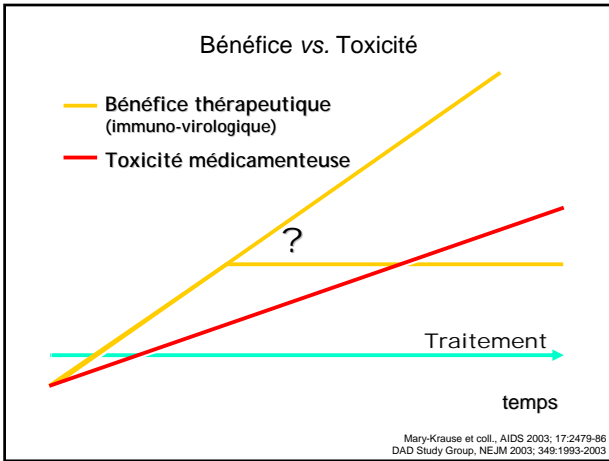
Problématique Générale

## 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

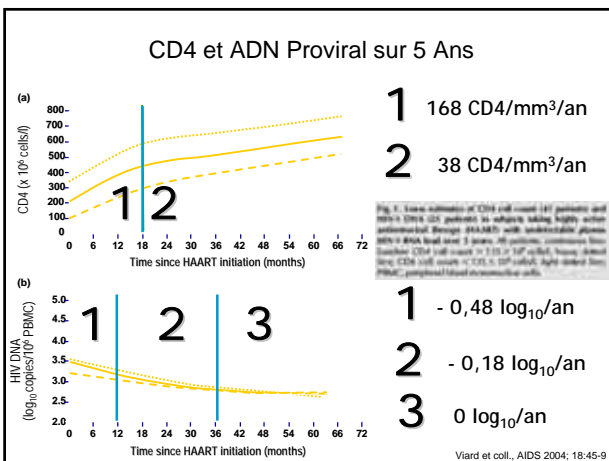
## Les deux problèmes du clinicien





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
  - ddC
  - ...

### Abacavir

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

### Abacavir

- Western Australian HIV cohort, 238 sujets exposés :

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

Martin PNAS 2004; 101: 4180-5

### Abacavir

- Western Australian HIV cohort, 181 sujets exposés :

	Abacavir hypersensitive (n=18)	Abacavir tolerant (n=167)	Odds ratio (95% CI)	P.
HLA-B*5701	14 (78%)	4 (2%)	117 (29-481)	<0.0001
HLA-DRT, HLA-DQ3	13 (72%)	6 (3%)	73 (20-268)	<0.0001
HLA-B*5701, HLA-DRT, HLA-DQ3	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

Mallal, Lancet 2002; 359: 727-32

### Abacavir

- Étude GSK, 200 sujets exposés :

	Patients (n=100)	Controls (n=100)	Total (n=200)
Age (years)	40.3 (28-63)	39.8 (24-63)	39.8 (24-63)
Sex			
Male	78 (78%)	81 (81%)	159 (79%)
Female	22 (22%)	19 (19%)	41 (21%)
Race			
White	80 (80%)	80 (80%)	160 (80%)
Black	9 (9%)	18 (18%)	27 (14%)
Asian	0	0	0
Austrian/Hispanic	7 (7%)	14 (14%)	21 (11%)
Other	3 (3%)	1 (1%)	4 (2%)

Table 1: Demographics of study population

	White		Black		Other	
	Patients	Controls	Patients	Controls	Patients	Controls
HLA-B*5701	95 (95.0%)	97 (97.0%)	7 (70.0%)	5 (26.3%)	1 (10.0%)	2 (10.0%)
HLA-B*5702	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
HLA-B*5703 and HLA-DRT	15 (15.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Table 2: Frequencies of HLA-B\*5701, HLA-B\*5702, and combination of HLA-B\*5701 and HLA-DRT

Hetherington, Lancet 2002; 359: 1121-2

## 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 : Prédilection Génétique

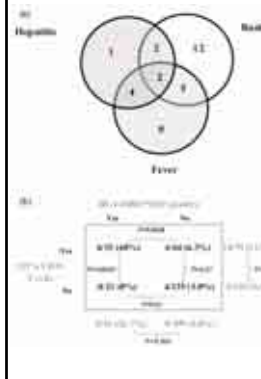


Fig. 1. Manifestations and predictors of nevirapine-associated reactions. (a) Characteristics of nevirapine-associated reactions according to the presence of rash (n = 21), hepatitis (n = 9) or fever (n = 11) in a cohort of 235 nevirapine-exposed individuals. The shading indicates 14 patients who experienced 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.

Martin AM et al. AIDS 2005; 19:97-9

## Névirapine : Prédilection Génétique

N = 241 nevirapine exposed  
\* Total adverse reactions = 26  
\* Adverse reactions defining nevirapine hypersensitivity = 14 (excluding isolated rash)

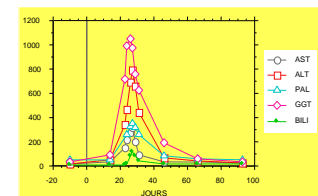
### Risk factors for HLA-DRB1\*0101 :

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


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

Mallal S et al. XVth International AIDS Conference; July 11-16, 2004; Bangkok, Thailand. Abstract LbOR13.

## Rash à la Névirapine



### Toxicité à Court Terme : INTI

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

### Troubles Neuro-Psychiatriques

Troubles	Population générale	Population VIH+	Sous EFV
<b>Tr. cognitifs</b>		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 %
<b>Tr. du sommeil</b>			
Insomnie	10 à 50 %	17,2 à 73 %	4,1 à 35 %
Cauchemars, rêves		4 %	14 à 22 % (1 mois) 0,7 % (3 ans)
<b>Tr. de l'humeur</b>			
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 %
<b>Conduites suicidaires</b>	20,8/100 000	3 à 11% (suicides) 27 à 33 % (idées)	0,1 à 0,4 % (suicides) 0,6 à 10,9 % (idées)

Bary, Méd Mal Inf 2004; 34: 435-49

### 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 taux plus élevés
  - Et effets neurologiques précoces

### 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
<b>Dépressions</b>	9	14
<b>TS</b>	3	1
<b>Incidence p. 100 PA</b>	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

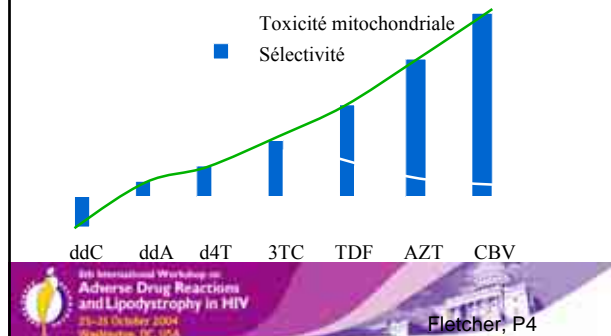
Journot, 44th ICAAC 2004; H-167

### 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

### Pharmacologie des INTI-TP

- Effet des INTI sur : HIV RT > Pol $\gamma$  > Pol $\beta$  > Pol $\alpha$  = Pol $\epsilon$
- Index de sélectivité vs. Toxicité :



### Toxicité à Moyen Terme :

toxicité mitochondriale des INTI

### 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<sup>3</sup>

### 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)

	Naïfs	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



### Toxicité à Long Terme :

anomalies osseuses  
lipodystrophie  
anomalies métaboliques  
risque cardiovasculaire

### INTI & Mito : Physiopathologie

- Inhibition par l'AZT de la phosphorylation de la thymidine :
  - 2 voies : cytosol (TK1), mito (TK2)
  - Dans la mitochondrie : AZT-MP seulement
  - 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



### Anomalies Osseuses : Ostéonécros

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	No
diabetes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No	No

Rouidière 2<sup>nd</sup> Lipo Workshop, Toronto 2000 (P34)

### 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



### Lipodystrophie

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

### Lipoatrophie faciale

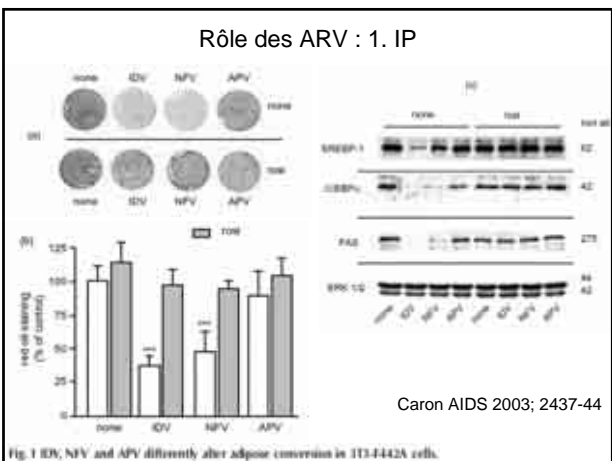
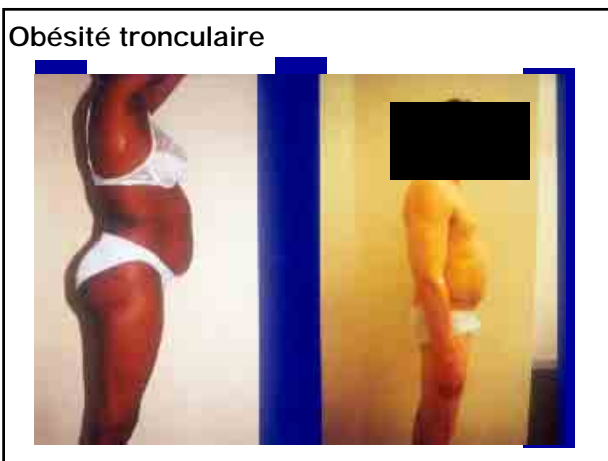




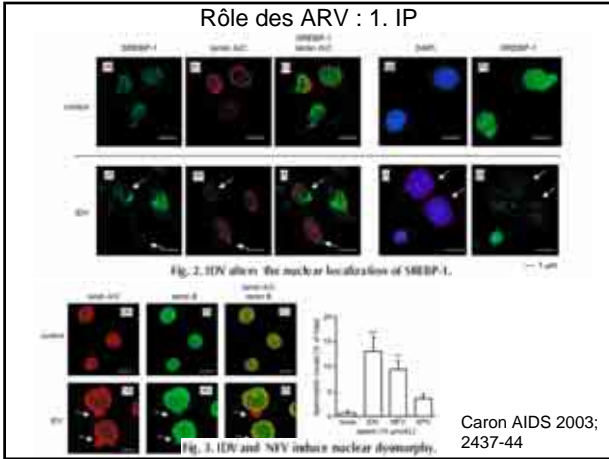
Rôle des ARV : 1. IP

- Différenciation / métabolisme adipocytaire :
- ↓différenciation (3T3-F442A), ↑apoptose
- ↓ SREBP-1, PPAR $\gamma$ , C/EBP $\alpha$ , par séquestration périnucléaire de SREBP-1, correction par rosiglitazone
- ↓ GLUT-4
- Anomalies retrouvées *in vitro* & *in vivo*
- ☞ lipoatrophie (hypertrophie ?)
- ☞ insulino-résistance
- ☞ hyperlipidémie

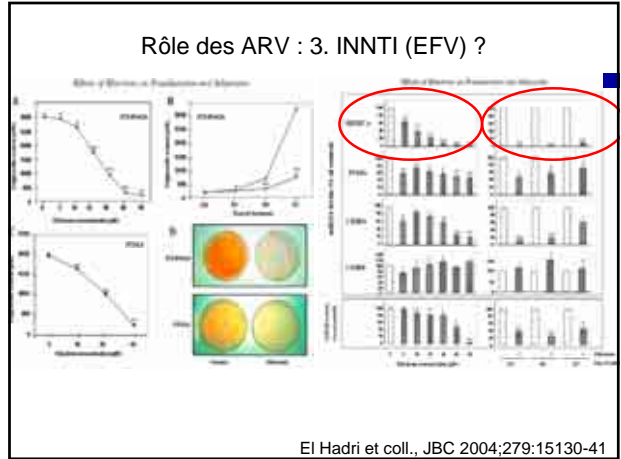
*Nguyen et coll., AIDS 2000*  
*Dowell et coll., JBC 2000*  
*Caron et coll., Diabetes 2001*  
*Caron et coll., Athènes 2001*  
*Murata et coll., Athènes 2001*  
*Hruz et coll., Athènes 2001*  
*Bastard et coll., Lancet 2002*



### Rôle des ARV : 1. IP



### Rôle des ARV : 3. INNTI (EFV) ?



### Rôle des ARV : 2. INTI

- Toxicité mitochondriale :
- Métabolisme énergétique et oxydatif
- ↑ apoptose adipocytaire
- ↓ ADN mitochondrial
- ↑ production endogène de lactate
- ☞ lipoatrophie

*Domingo et coll., AIDS 1999*  
*Shikuma et coll., AIDS 2001*  
*Leclercq et coll., Athènes 2001*

### Dérégulation Cytokinique

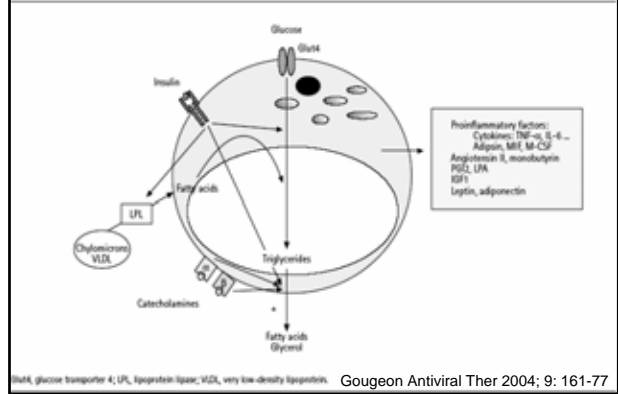
- Culture lignée 3T3F442A avec ARV (IDV, NFV, APV, LPV, RTV, AZT, d4T) :
- IL-6 : ↗ (x 2) par IP (sauf APV), AZT, d4T
- TNF $\alpha$  : ↗ (x 2) par IDV, NFV, AZT, d4T
- IL-1  $\beta$  : ↗ (x 2) par IP (sauf APV), AZT, d4T  
 – Augmentation de la sécrétion et ARNm
- Adiponectine : ↘ par IP (80%), APV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

Lagathu Antiviral Ther 2004

### Rôle du Terrain

- “Terrain”
  - État nutritionnel, régime alimentaire
  - Âge, ethnie, sexe, statut hormonal
  - Génétique
- Restauration immunitaire
  - Réponse CD4
  - Cellules CD8 TNF $\alpha$  +, IFN $\alpha$
- Coinfection VHC et IFN
  - Rakotoambina et coll., JAIDS 2001
  - Christeff et coll., AIDS 1999
  - Ledru et coll., Blood 2000
  - Christeff et coll., Athènes 2001
  - Zylberberg et coll., AIDS 2000
  - Duong et coll., JAIDS 2001
  - Bentata et coll., Athènes 2001

### Fonctions métaboliques et sécrétoires des adipocytes

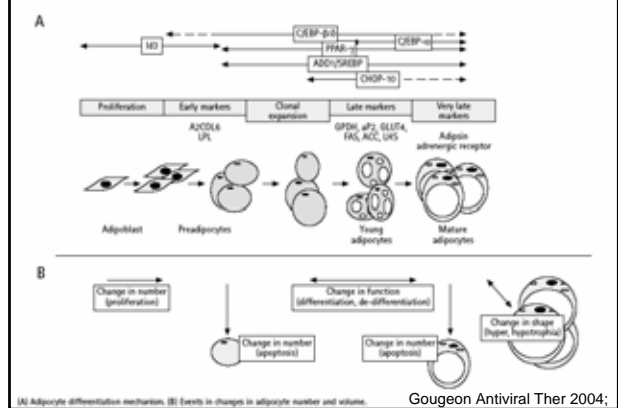


### Prédisposition Génétique

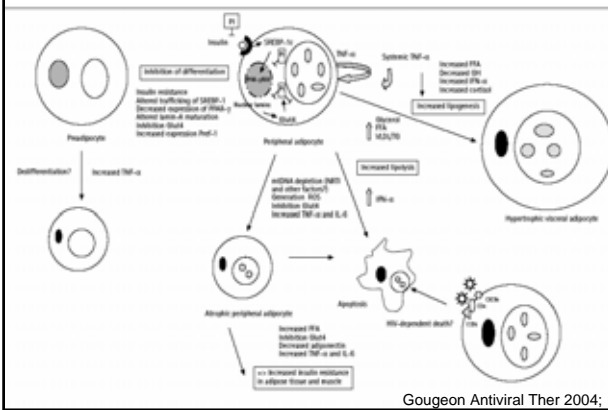
- Polymorphisme Apo CIII et
  - Hyperlipidémie (Fauvel et al. AIDS 2001)
  - Lipodystrophie clinique (Bonnet et al. JCEM 2001)
- Polymorphisme gène du TNF $\alpha$  et LPD :
  - Positions -238, -308 Modèle de Cox
  - Résultats :
    - Polymorphisme -238G $\rightarrow$ A : 11,3% des patients
    - $\uparrow$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

Maher et coll., AIDS 2002  
Nolan et coll. AIDS 2003

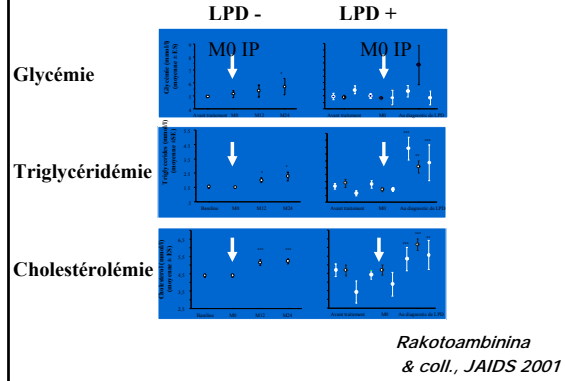
### Différenciation adipocytaire



### Syndrôme lipodystrophique : modèle centré sur l'adipocyte



### Responsabilité des ARV : 1.IP



### Anomalies Métaboliques

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

### 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 :

	ΔTG (g/l)	TG Grade 4	ΔChol (g/l)	ΔLDL (g/l)
d4T	+1,34	40/296	+0,58	+0,26
TDF	+0,01	8/296	+0,30	+0,14
P	<10 <sup>-3</sup>	<10 <sup>-3</sup>	<10 <sup>-3</sup>	<10 <sup>-3</sup>

Gallant JE et coll., JAMA 2004

### Responsabilité des ARV : 3. INNTI

- Prélèvements à SO 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

Simon et coll., *San Diego* 2002

### Pression Artérielle

	HAART+	HAART-	P
PAS	121,7±14,5	118,4±14,8	<0,001
PAD	76,7±10,1	75,2±10,4	<0,001

- ◆ Différence significative après ajustement pour :  
◆ age, sexe, race, IMC

Chow et coll. *Toronto* 2000

### Dysfonction Endothéliale

Pression artérielle (IP)  
Réactivité endothéliale (IP)

+

Anomalies lipidiques / insulino-résistance  
(IP + INTI)

↓

**Athérogénèse accélérée**

### Hypertension Artérielle et IP

- Étude rétrospective de 346 patients, suivi médian de 486 jours

	âge	sexe masc.	%HTA (>140/90)				p=0,041	p=0,003
			J200	J400	J600	J800		
IDV (n=178)	40	78 %	31,8	40,9	53,5	61,8	NS	
NFV (n=164)	37	62 %	18,5	32,4	35,5	35,5		
pas d'IP (n=104)	37	61 %	17,2	28,2	33,5	38,4		

- ◆ Age et IDV : risque d'HTA

Hewitt et coll., *CROI* 2001

### Réactivité Endothéliale

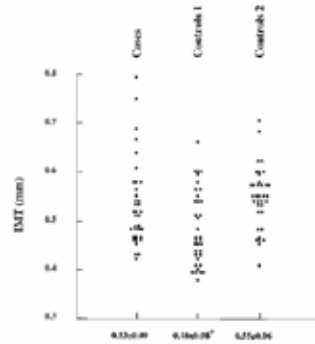
- ◆ Test de réactivité endothéliale (artère brachiale) ("flow-mediated vasodilation", FMD)
  - 37 pts VIH+, tabac-, traités: 22 IP+, 15 IP-
  - 42±7 ans, CD4=409±254, 78% d'hommes

	IP+	IP-	<i>P</i>	
FMD (%)	2,6±4,6	8,1±6,7 (N)	0,005	Chol, HDL, LDL,
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,9	23,7	0,069	Gluc, PAS : NS
TG (g/l)	2,98	1,70	0,023	

- ◆ Régression logistique : IP, PAS, FC, dia. artère brachiale, prédictifs de FMD (*P*<0,001)

Sosman et coll. Toronto 2000

### Épaisseur Intima-Média Carotidienne



Chironi et coll.,  
JAIDS 2003

FIG. 1. Individual and mean ± SD values of carotid intima-media thickness (IMT) for the three study groups. \**p* < .05.

### Endothélium

- ◆ Mesure intima-média carotidienne :
  - 59 sujets, VIH + & -, appariés pour âge, sexe, tabac, facteur de risque

	IP+	IP-	VIH-	<i>P</i>
n	28	15	16	
TG (g/l)	2,66	1,33	1,06	0,005
ApoB (g/l)	1,10	0,86	0,82	0,018
IM Car. (mm)	0,63	0,45	0,5	0,0003

Pan et coll. Toronto 2000

### Athérogenèse Accélérée ?

- ◆ Étude SCOPE : transversale et longitudinale
- ◆ Mesure de l'épaisseur intima-média carotidienne (IMC)
- ◆ Transversal : 106 patients
  - IMC = 0,9±0,3 mm (N=0,61)
  - Associée aux facteurs de risque habituels et au nadir des CD4
- ◆ Longitudinal (1 an) : 22 patients
  - +0,1mm/an (N:<0,04)
- ◆ Arguments pour une athérosclérose accélérée

Hsue et coll. CROI 2003, 139LB

### Athérogenèse Accélérée chez la Souris

- Induction de CD36 sur les macrophages
  - Accumulation de cholestéryl esters
  - Transformation en cellules spumeuses
- Athérogenèse accélérée
  - Souris LDL R-/-
  - Formation de cellules spumeuses et plaques aortiques indépendamment de l'hyperlipidémie
  - Souris CD36-/- protégées
- RTV > IDV > APV

Dressman J et coll, JCI; 2003;111, 389.

### 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

### Facteurs de Risque Cardio-vasculaire

	APROCO (12-20 mois)		POP G <sup>ale</sup>		P	
	H	F	H	F	H	F
Tabagisme	56,6%	58%	32,7%	28,1%	<10 <sup>-4</sup>	<10 <sup>-4</sup>
HTA	5,2%	2%	12,8%	5,5%	<10 <sup>-2</sup>	NS
Taille/hanche	0,94±0,06	0,85±0,07	0,92±0,06	0,80±0,07	<10 <sup>-4</sup>	<10 <sup>-4</sup>
Chol HDL <1 mmol/l	44,9%	24,4%	23,1%	8%	<10 <sup>-4</sup>	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 <sup>-4</sup>	<10 <sup>-4</sup>
Glycémie > 7 mmol/l	2%	2,1%	3%	2%	NS	NS

Savès et coll. CID 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)	26199	88029
% d'hommes	75,9%	100%
Age (ans)	39 (34-45)	Patients sans IDM: 37,7 ± 9,1 Patients avec IDM: 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: 2,8 (1,2-4,5) Patients avec IDM: 2,9 (1,7-4,8) Sous IPZ: Patients sans IDM: 2,1 (1,2-2,9) Patients avec IDM: 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: 1 Jamais traité: 0,24 (0,07-0,89) 1 an: 1,34 (0,58-3,10) 2 ans: 1,73 (0,80-3,76) 3 ans: 1,98 (0,94-4,15) TTT > 4 ans: 2,55 (1,25-5,20)	<18 mois sous IPZ: 1 18-29 mois sous IPZ: 1,9 (1,0-3,1) ≥ 30 mois sous IPZ: 3,6 (1,8-6,2)
Multiplication du risque par rapport à la population générale	Non étudié	<18 mois sous IPZ: 0,8 (0,5-1,3) 18-29 mois sous IPZ: 1,5 (0,8-2,5) ≥ 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



### 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

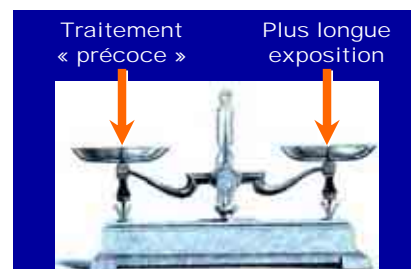
### Impact sur les Stratégies ARV

- 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...

### Impact sur le Suivi

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

ce qui revient à poser la question « Quand traiter ? »



La durée du traitement peut-elle, et dans quelle mesure, compenser la profondeur du nadir ?

En Conclusion, Deux Interrogations

#### 2<sup>ème</sup> Question

- Disposons-nous des bons marqueurs de :
  1. mise en route du traitement
  2. succès « maximum » (virologique et immunologique) des traitements
  3. succès prévisible des interruptions / immunothérapie
  4. « limite acceptable » de toxicité des traitements
- ... pour définir une stratégie optimale ?

#### 1<sup>ère</sup> Question

- L'objectif pourrait-il être de traiter suffisamment tôt pour maintenir, plutôt que restaurer, un capital immunitaire...
- ...afin de protéger contre le maximum de complications...
- ...et de pouvoir arrêter le traitement de manière prolongée, pour limiter sa toxicité, une fois atteint le bénéfice (immunologique) maximum?
  - avec l'aide d'une immunothérapie spécifique et/ou non spécifique ?

#### 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