

EFFETS INDÉSIRABLES DES ANTIRÉTROVIRAUX AU LONG COURS

JL Schmit 2019

Epidémiologie de l'infection VIH

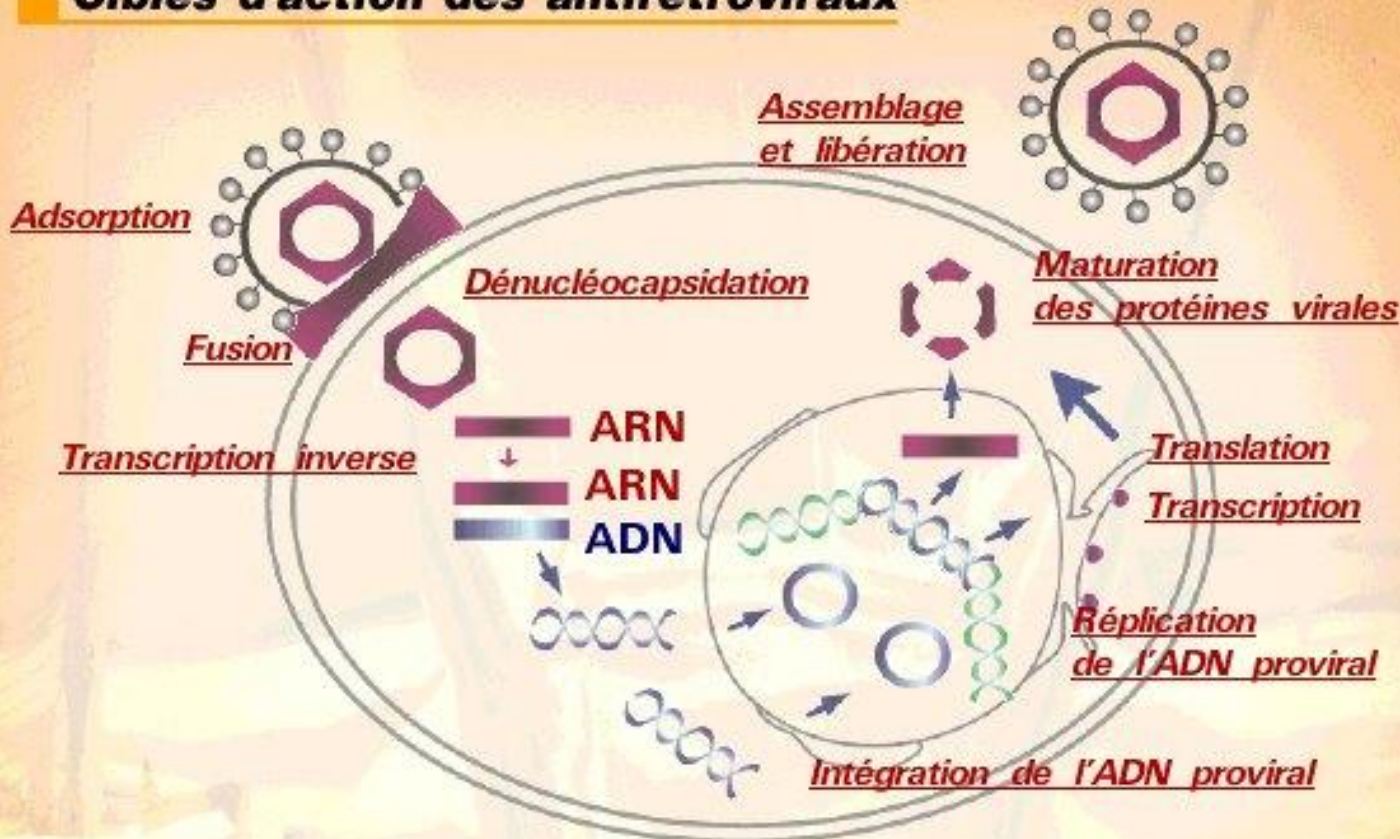
- 1 500 personnes suivies en Picardie (plus 300 domiciliées en Picardie mais suivies à Paris)
- Traitement systématique pour éviter les complications, empêcher la transmission sexuelle
- Traiter tôt: dès la primo-infection pour diminuer les réservoirs et l'atteinte du système immunitaire; précocément pour restaurer l'immunité le plus vite et complètement possible (donc plaider pour dépistage ++ Plus de nouvelles contaminations en 2030 dans les HDF objectif du Corevih...



Les Traitements

Plusieurs cibles selon le cycle viral

Cibles d'action des antirétroviraux





6 familles, plusieurs combinaisons fixes de deux ou trois ARV
 Abandon des premières molécules pour cause de toxicité
 780 à 2000 euros/mois en France de + en + de génériques
 Choisis sur le génotypage des résistances



Aujourd'hui ce n'est plus souvent cela...



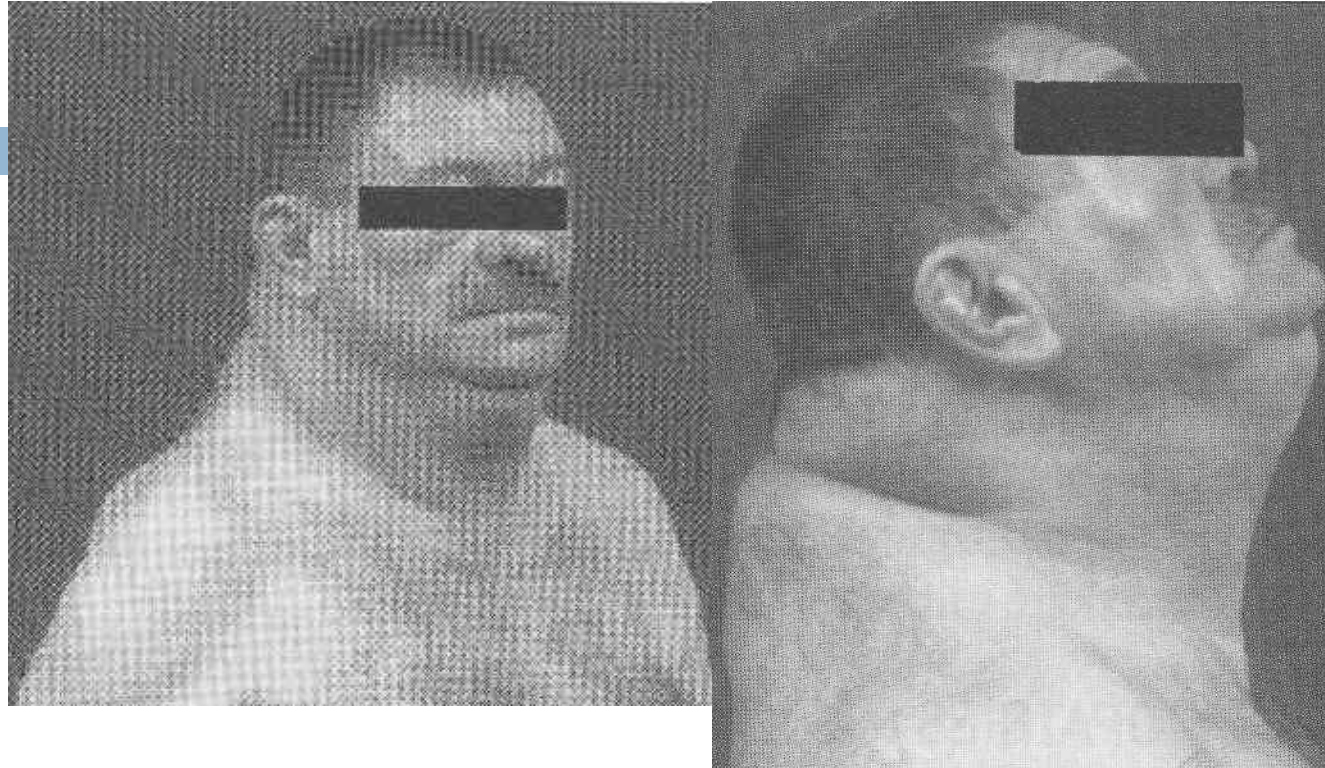
© www.aidsinfo.nih.gov

Mais plutôt STR= 1cp/j: Odefsey[°] (Evipléra[°]); Genvoya[°] (Stribild[°]),
Triumeq, Bictarvy, Juluca (bithérapie)

Retour sur 32 ans de thérapie ARV

Temps « héroïques »

- 1987: AZT, monothérapie, 6 prises (toutes les 4 h même la nuit...)
- anémie (transfusion..)
- plus généralement avec les inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase (NRTI): douleurs musculaires, voire myopathie, neuropathie périphérique, pancréatites, acidose lactique: mécanisme repose sur une atteinte mitochondriale par action des INTI sur l'ADN polymérase gamma des mitochondries. Antidote: L carnitine
- Lipodystrophie: lipoatrophie et lipohypertrophie



Lipodystrophie: atrophie des boules de Bichat des joues
Bosse de bison, pseudolipomatose, pseudoveinomégalie
Atrophie de la graisse ischiatique, adipomastie, hypertrophie
de la graisse viscérale et pariétale de abdomen



Nex fill (acide polylactique) ou mieux =acide hyaluronique

INTI, en particulier stavudine, zidovudine:

- action directe sur la mitochondrie en inhibant la polymérase γ . Ils diminuent l'ADN mitochondrial et l'expression des protéines de la chaîne respiratoire et augmentent la production de dérivés réactifs de l'oxygène . Acidose lactique, myopathie
- lipolyse et, dans certaines conditions, une apoptose des adipocytes.

Action sur la différenciation adipocytaire

activation de production de cytokines pro-inflammatoires.

Certains IP sont également associés à une altération de la différenciation adipocytaire, un stress oxydant et la production de cytokines pro-inflammatoires

Aujourd'hui

El précoces

- Signes fonctionnels digestifs: diarrhée, inconfort
- Signes neuropsychiques (insomnies, rêves...)

El tardifs:

- tubulopathie d'origine au ténofovir disoproxyl fumarate (Sd de Fanconi)
- accélération de l'athéromatose par perturbation des lipides (Inhibiteurs de la protéase), intolérance au glucose (IP)

Interactions médicamenteuses: toujours d'actualité, induction ou inhibition enzymatique des cytochromes, variation de l'absorption intestinale selon les modifications du pH gastrique (IPP)

Suite

- Accélération de l'ostéopénie puis ostéoporose
- Hépatopathie?
- Toxicité pendant la grossesse

Globalement

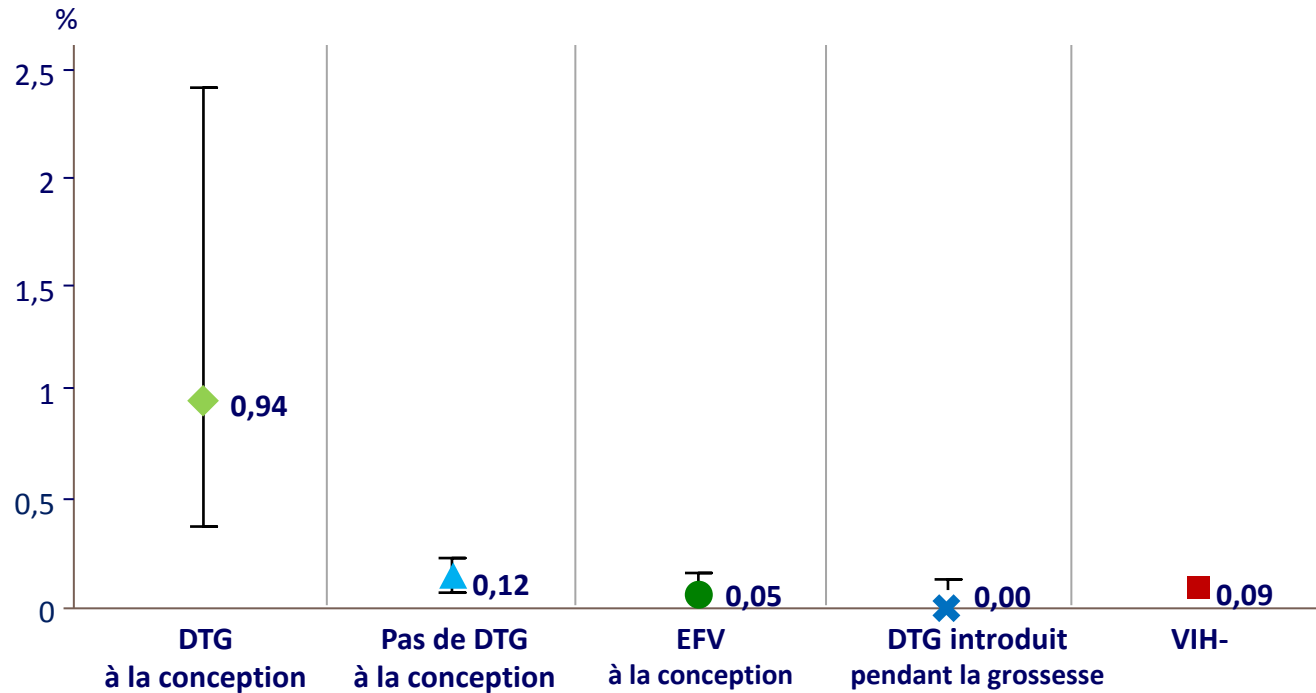
- aujourd'hui les ARV sont « bien » supportés.. Les début de TT sont plus difficiles, ensuite les symptômes s'estompent. Très peu d'arrêts pour intolérance dans des essais cliniques à 1, 2 ou 4 ans

Grossesse

Alerte sur l'augmentation des anomalies de fermeture du tube neural du fœtus quand la mère a été exposée au dolutégravir pendant la grossesse

Etude Tsepamo : anomalies de fermeture du tube neural et exposition à DTG au moment de la conception (1)

Risque d'anomalie de fermeture du tube neural en fonction de l'exposition aux ARV au moment de la conception, % (IC 95 %)



AFTN/ exposition, n/N	DTG à la conception	Pas de DTG à la conception	EFV à la conception	DTG introduit pendant la grossesse	VIH-
AFTN/ exposition, n/N	4/426	14/11300	3/5787	0/2812	61/66057
% avec AFTN (IC 95 %)	0,94 % (0,37 ; 2,4)	0,12 % (0,07 ; 0,21)	0,05 % (0,02 ; 0,15)	0,00 % (0,00 ; 0,13)	0,09 % (0,07 ; 0,12)
Différence de prévalence (IC 95 %)	réf	-0,82 % (-0,24 ; -2,3)	-0,89 % (-0,31 ; -2,3)	-0,94 % (-0,35 ; -2,4)	-0,85 % (-0,27 ; -2,3)

AFTN : anomalies de fermeture du tube neural

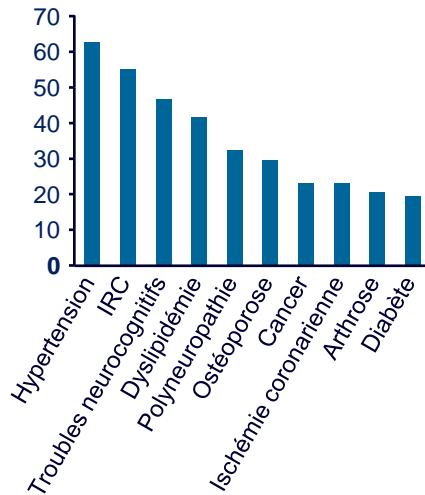
ET LES CO-PRESCRIPTIONS ?

Patients vieillissent avec le VIH++

Polymédications, prescriptions inappropriées et interactions chez les sujets âgés VIH+ (3)

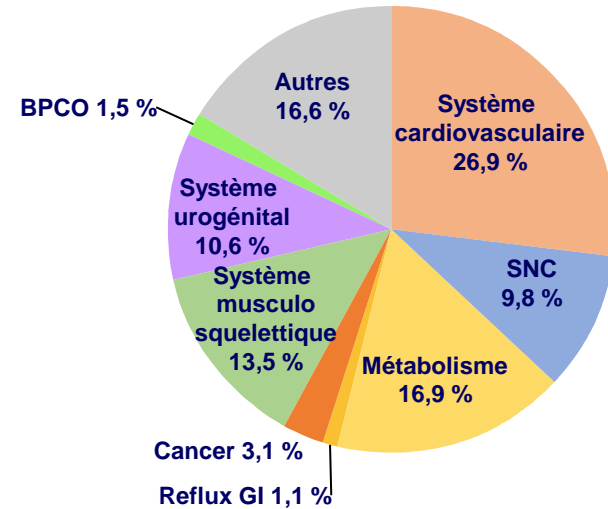
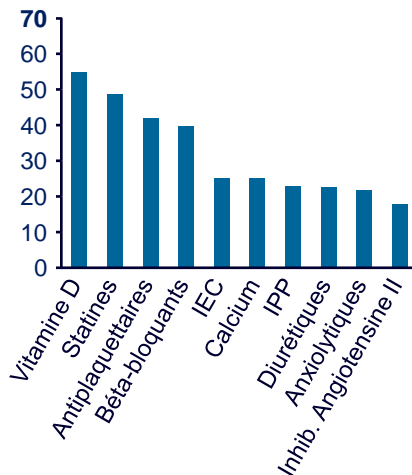
Prévalence des comorbidités et co-médications, n = 111 > 75 ans

% participants avec comorbidité

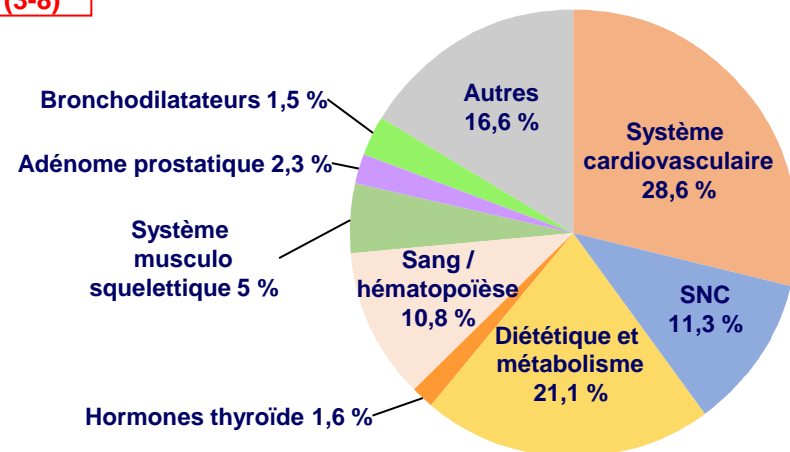


Polymédications : 59,5% participants
Nbre de co-médications/participants : 5 (3-8)

% participants avec co-médication



% total de comorbidités (n = 830)



% total de co-médications (n = 668)

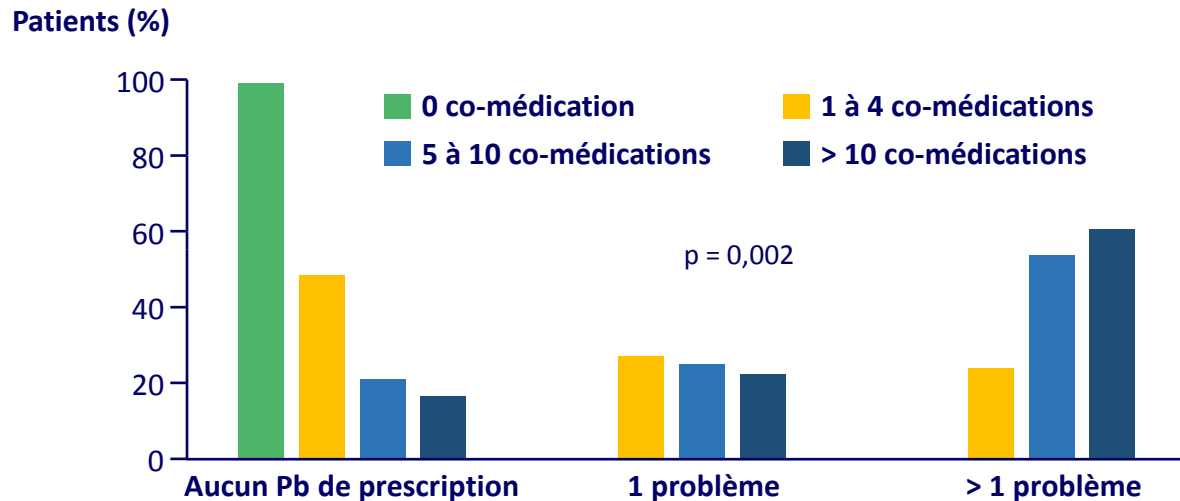
Polymédications, prescriptions inappropriées et interactions chez les sujets âgés VIH+ (5)

Traitements ARV et prescriptions (suite)

Traitements ARV (répartition par % participants)

Pas d'ARV 1,8 %	Mono- 2,7 %	Dual- 8,1 %		Trithérapie : 83,8 % des traitements ARV
IP boostée 28 %	INNTI 36 %	INI 48 %	➔	59 % reçoivent des ARV agissant comme des « prédateurs »

Prévalence des problèmes de prescriptions rapportés au nombre de co-médications



• Conclusions

- Limite : étude rétrospective
- ↗ prévalence des polypharmacies et prescriptions chez les sujets âgés
- Développer éducation dans la population âgée pour ↘ les polymédications et les prescriptions inappropriées

Donc

- Vigilance en début de traitement (effets précoces qui altèrent la QV des patients)
- Attention aux interactions
- Donner feuilles d'info au patient et au MG
- Même officine pour ARV et autre médicaments
- Au long cours: fonction rénale, ostéodensitométrie, bilan vasculaire
- Et .. Allègement voire rémission??

Allègement

- Au bout d'un certain temps (un an, deux ans, plus..)
- Plus de nouvelles cellules infectées
- Seules persistent les cellules infectées latentes (mémoire)
- Deux (voire un seul , Inhibiteur de la protéase) suffisent
- Ou alors Tri TT mais pas tous les jours.. Quatuor (et expérience des patients...)

“Which kind of “HIV Cure” are we looking for?”

HIV Reservoirs on cART....

Cure

Elimination of all latently infected cells



Berlin Patient?



Sustainable Remission

Persistent reduction and control: Long term health without cART and without risk to transmit



Proof of concept...