

VII. Comorbidités

Abacavir et infarctus du myocarde :

pas d'association dans une méta-analyse de la FDA

- Méthode : analyse de 26 essais randomisés comportant un bras avec ABC (16 essais GSK, 5 essais NIH et 5 essais académiques)

Caractéristiques des patients à l'inclusion dans les essais

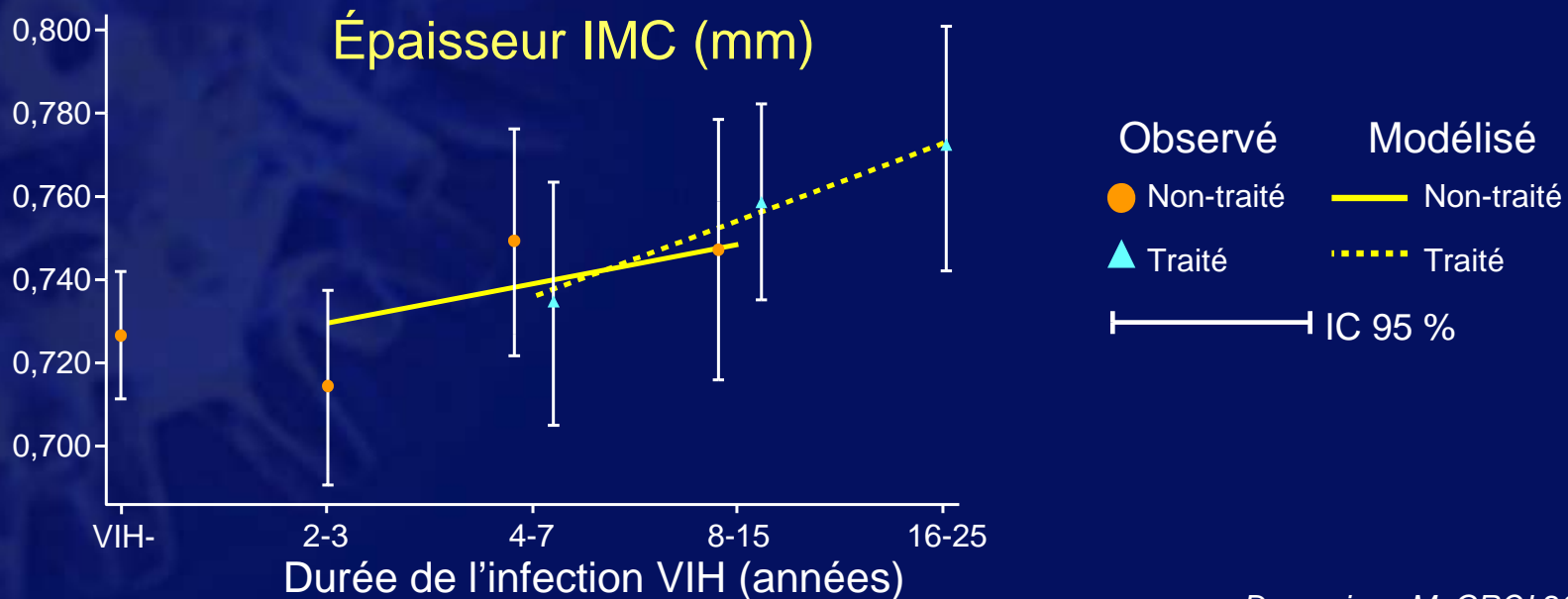
	GSK		NIH		Académiques	
	ABC	Non-ABC	ABC	Non-ABC	ABC	Non-ABC
n	2 345	2 369	1 985	1 610	702	863
Hommes (%)	78 %	76 %	81 %	83 %	82 %	66 %
Âge, moyenne (DS)	36 (11,3)	37 (11,2)	38	39	42 (10)	42 (10)
IMC, kg/m ² , moyenne (DS)	24,3 (7,0)	24,4 (7,8)	-	-	24,1 (4,5)	24,3 (4,1)
CD4/mm ³ , moyenne (DS)	360 (280)	360 (300)	237	235	255 (276)	250 (279)
CV, log ₁₀ c/ml, moyenne (DS)	4,38 (1,08)	4,38 (1,08)	4,72	4,7	5,03 (0,73)	4,94 (0,71)

Résultats : différence de risque = 0,008 % (IC 95 % : - 0,26 ; 0,27)

Etudes	Evénements/sujets		Différence de risque (IC 95 %)
	ABC	Non-ABC	
GSK	6/2341	9/2 367	- 0,11 % (- 0,43 ; 0,21)
NIH	12/1985	9/1610	0,03 % (- 0,45 ; 0,51)
Académiques	6/702	4/863	0,31 % (- 0,53 % ; 1,16)
Ensemble	24/5028	22/4840	0,008 % (- 0,26 ; 0,27)

Etude CHIC : c'est la durée de l'infection par le VIH et non celle du traitement ARV qui est associée à l'épaisseur de l'IMC

- *Collaboration on HIV, Inflammation and Cardiovascular disease*
 - Étude transversale de 3 groupes de 50 hommes n'ayant jamais fumé
 - VIH+, > 35 ans, sous HAART depuis au moins 4 ans, CV < 400 c/ml
 - VIH+ depuis ≥ 2 ans, appariés sur l'âge (± 5 ans), sans ARV
 - VIH-, appariés sur l'âge (± 5 ans) des sujets du 1^{er} groupe
 - L'épaisseur de l'intima-media carotidienne augmente avec la durée de l'infection par le VIH, indépendamment de la durée d'exposition aux ARV



Recherche des meilleurs paramètres lipidiques associés au risque coronarien : étude cas-témoins nichée dans SMART

- **Rappels**

- Apo B est la protéine structurelle de transport des lipoprotéines athérogènes (VLDL, IDL, large LDL et *small dense* LDL)
- ApoA1 est la principale protéine structurelle du HDL cholestérol

- **Patients**

- 100 cas : patients ayant présenté un événement coronarien confirmé (infarctus, angine de poitrine, revascularisation coronaire)
- 176 témoins : patients sans événement coronarien, appariés sur l'âge, le sexe, le pays et la date de randomisation

- **Méthode**

- Mesures centralisées des paramètres lipidiques sur échantillons congelés prélevés à l'inclusion (non à jeun)

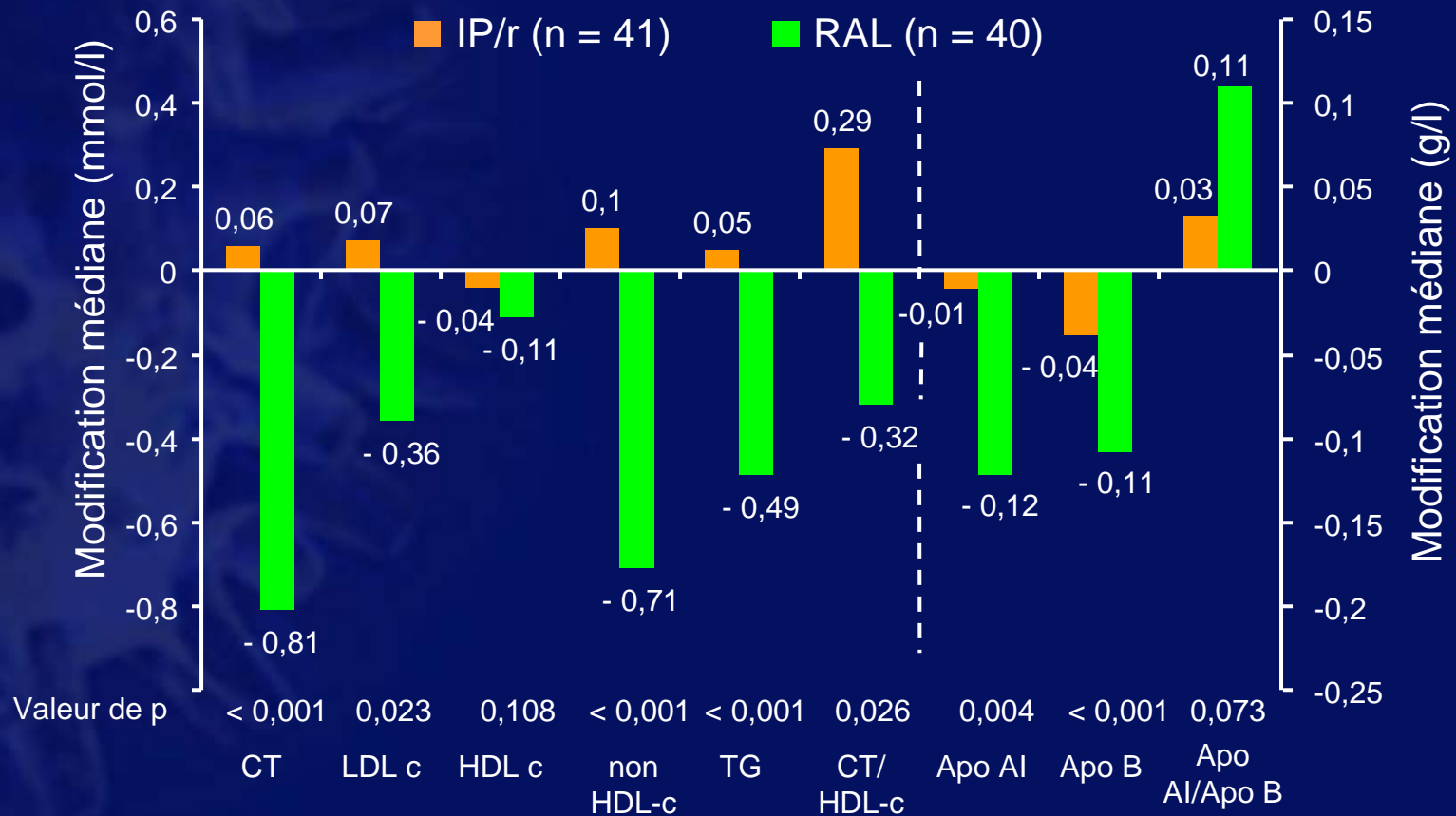
- **Résultats**

- 2 meilleurs prédicteurs de survenue d'un événement coronarien :
 - Apo B/Apo A1
 - Cholestérol total/HDL-cholestérol

Bilan lipidique dans l'essai SPIRAL

- Essai SPIRAL : switch de IP/r pour RAL, avec maintien des INTI, chez des patients avec charge virale indétectable : non-infériorité de la stratégie

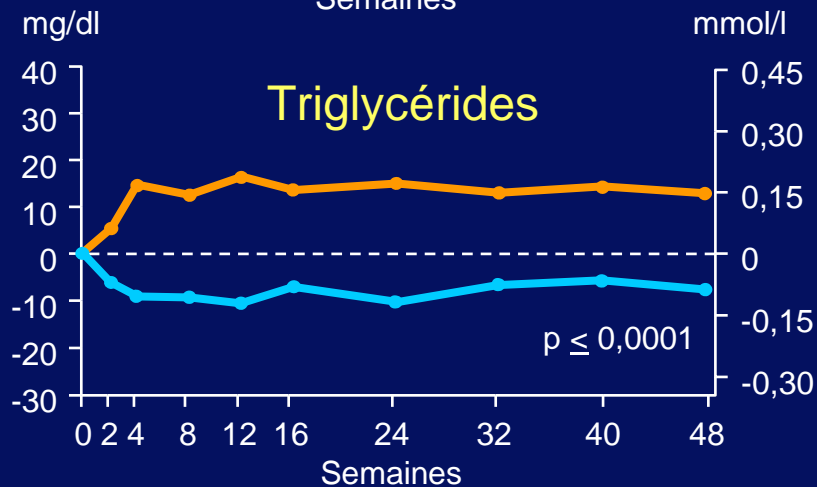
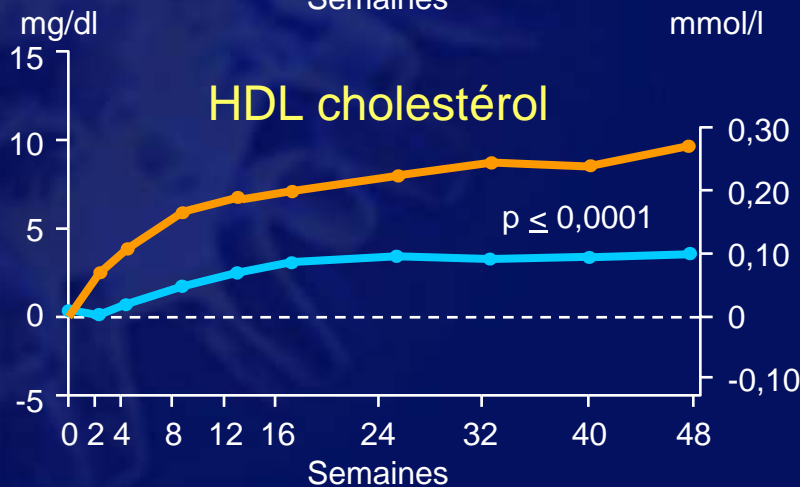
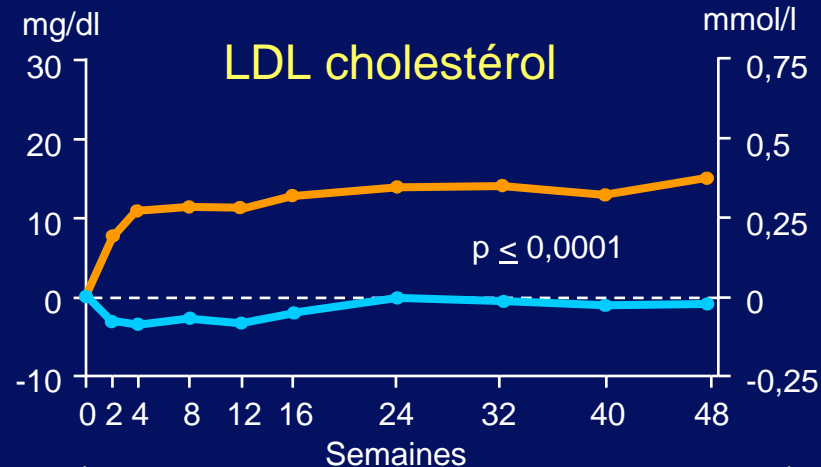
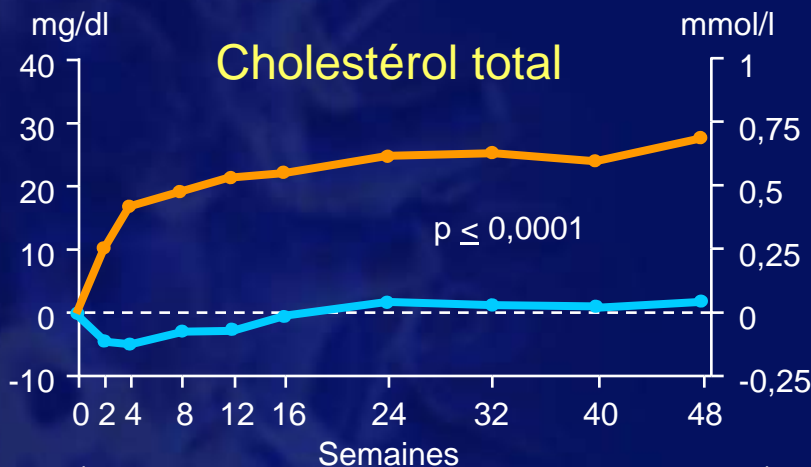
Modification moyenne des paramètres lipidiques à jeun entre J0 et M12



Profil lipidique de RIL vs EFV : essais ECHO et THRIVE

- Essais randomisés en 1^{ère} ligne de traitement : 2 INTI + (RIL ou EFV) qd
- ## Modification des lipides à jeun entre J0 et S48

● RIL ● EFV



Diabète : incidence et facteurs de risque

- Cohorte APROCO-COPILOTE
- 1 046 patients VIH+
- Suivi 10 ans
- Incidence survenue diabète : 14,1 pour 1 000 années-patient

Facteurs de risque de diabète (analyse multivariée)

		HR (IC 95 %)	p
Age à l'inclusion	< 40 ans	Référence	< 0,0001
	40-50 ans	2,13 (1,36 - 3,33)	
	> 50 ans	3,51 (2,16 - 5,72)	
IMC à l'inclusion (kg/m ²)	< 25	Référence	0,003
	25-30	1,98 (1,27 - 3,08)	
	> 30	2,27 (1,08 - 4,75)	
Rapport taille/hanche (σ/ ♀) à M12-M20	< 0,97 / 0,92	Référence	< 0,0001
	≥ 0,97 / 0,92	3,95 (2,36 - 6,58)	
	Manquant	1,93 (1,12 - 3,33)	
Lipoatrophie lors du suivi		1,92 (1,20 - 3,09)	0,007
Durée cumulée IDV		1,92 (1,30 - 2,83)	0,001
Durée cumulée ddl		1,51 (1,01 - 2, 26)	0,05
Durée cumulée d4T		2,77 (1,68 - 4,57)	< 0,0001

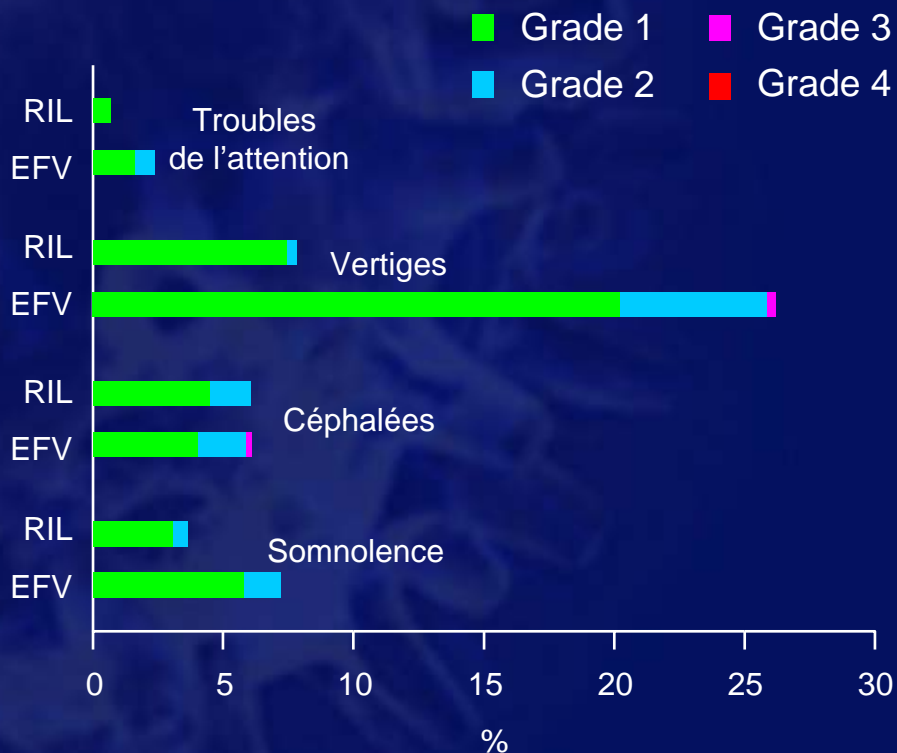
Etude ACTG5224s : évaluation de la graisse abdominale

- Sous-étude métabolique de l'essai ACTG 5202 :
ATV/r vs EFV + double aveugle de ABC/3TC ou TDF/FTC
- Evaluation par DEXA et Scanner
- **Résultats**
 - augmentation de la graisse viscérale abdominale non significativement différente entre TDF/FTC et ABC/3TC
 - ATV/r entraîne une augmentation plus importante de la graisse abdominale et une tendance à une augmentation plus importante de la graisse viscérale abdominale que EFV (différence respectivement de + 15 % et + 14 %)
 - gain moyen de graisse abdominale : + 1,8 kg ;
sous ATV/r gain de 1,1 kg de plus que sous EFV

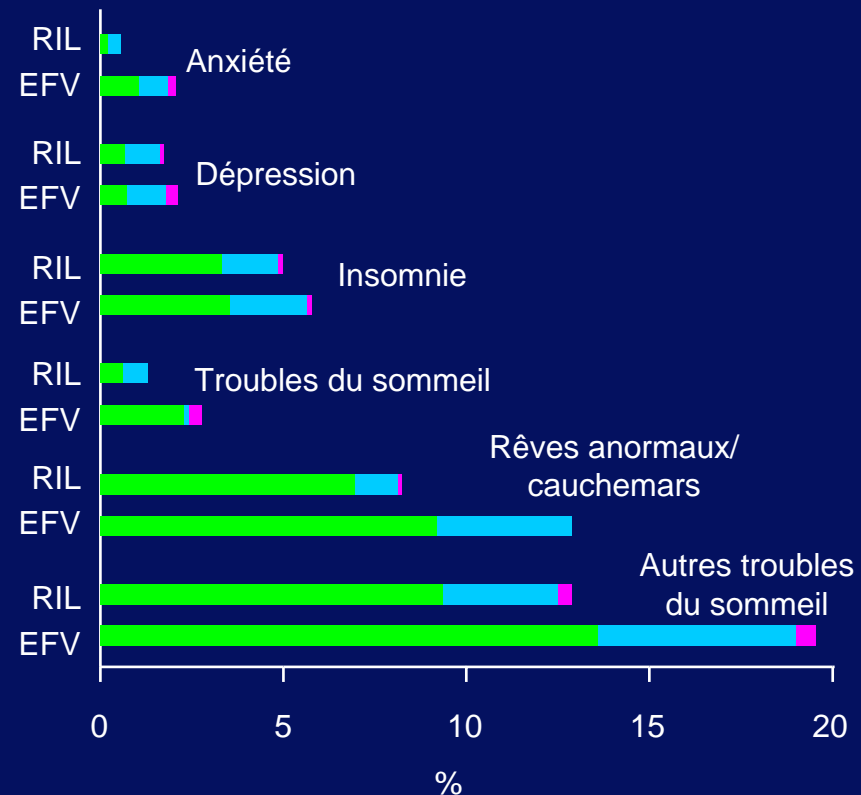
Tolérance neuro-psychiatrique de RIL vs EFV : essais ECHO et THRIVE

- Essais randomisés en 1^{ère} ligne de traitement : 2 INTI + (RIL ou EFV) qd

Incidence des troubles neurologiques
liés ou possiblement liés au traitement



Incidence des troubles psychiatriques
liés ou possiblement liés au traitement



Troubles neuro-cognitifs : nouvelles données

- Association à une augmentation du LPS plasmatique ⁽¹⁾
- Association à un taux bas du rapport albumine LCR/sérique ⁽²⁾
 - Traduit une moindre perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, pouvant entraver la diffusion des ARV dans le SNC
- La minocycline per os réduit la charge virale cérébrale et l'activation immunitaire macrophagique dans le cerveau, la rate et le tractus intestinal, chez le macaque rhésus ⁽³⁾
- Echec du traitement par minocycline ⁽⁴⁾
 - Étude randomisée, 24 semaines, en double aveugle chez 107 patients
- Corrélation entre le score CPE CHARTER 2010 et la charge virale indétectable dans le LCR et une meilleure performance neuropsychologique ⁽⁵⁾
- Amélioration neurocognitive non significativement différente entre 3 schémas d'ARV en 1^{ère} ligne : ZDV/3TC/EFV, ddI/FTC/ATV, TDF/FTC/EFV ⁽⁶⁾

(1) Carsenti-Dellamonica H, CROI 2011, Abs. 404 ; (2) Letendre S, CROI 2011, Abs. 408 ; (3) Morel J, CROI 2011, Abs. 422 ;

(4) Sacktor N, CROI 2011, Abs. 421 ; (5) Arendt G, CROI 2011, Abs. 425 ; (6) Robertson K, CROI 2011, Abs. 428

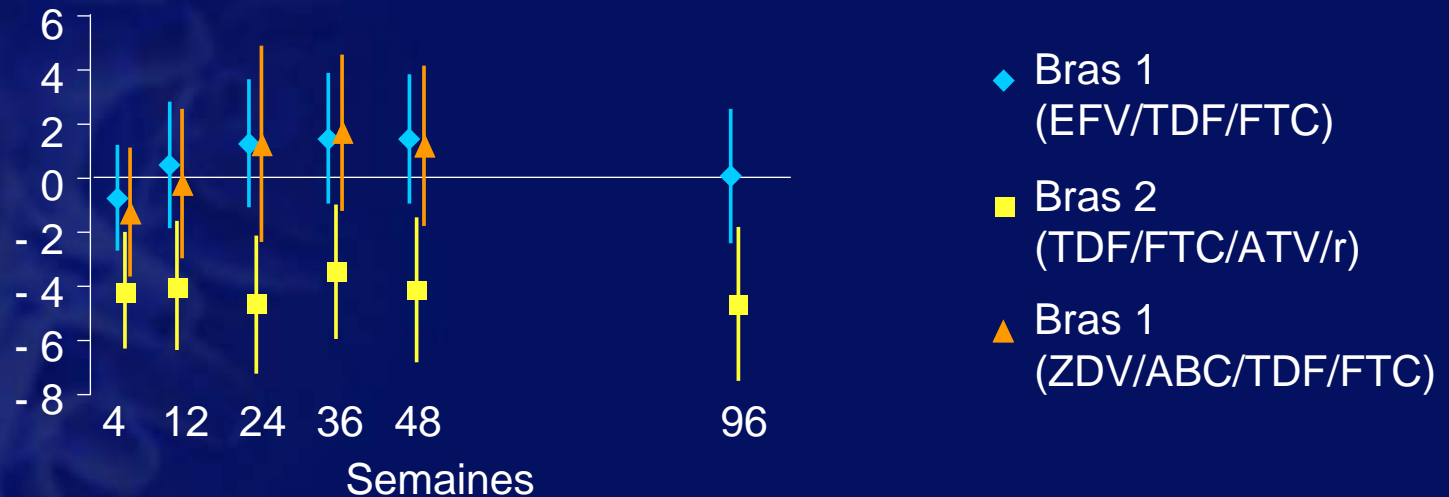
Effet neuroprotecteur du maraviroc dans un modèle macaque

- Macaques infectés par souche de SIV neurovirulente
 - 22 macaques non traités
 - 6 macaques traités par MVC seul 200 mg p.o. bid, de J24 post-infection à J180
- Concentrations MVC dans le LCR = 2 à 3 % des concentrations plasmatiques mais supérieures à la CI_{50} du virus
- A 180 jours : survie de 50 % des animaux traités par MVC, décès de tous les animaux non traités
- Diminution marquée de la réplication du SIV dans le cerveau (5/6 avec virus indétectable) et diminution des réponses immunes cellulaires dans le LCR chez les animaux traités
- **Conclusion** : l'addition de MVC à un traitement ARV pourrait avoir un effet bénéfique sur le plan neurologique et mériterait d'être testé sur le plan clinique

Atteinte de la fonction rénale : résultats à S96 de l'essai randomisé ALTAIR

- Essai randomisé ALTAIR : patients naïfs avec $CD4 > 50/mm^3$
 - Bras 1 : TDF/FTC + EFV
 - Bras 2 : TDF/FTC + ATV/r
 - Bras 3 : TDF/FTC + ZDV + ABC (bras arrêté à S48)

Evolution de la fonction rénale [DFG (ml/min/1,73m²)]



- Les différences observées sont faibles mais significatives
- L'atteinte de la fonction rénale est modeste, constituée tôt (dès 4 semaines) et ne se majore pas ensuite

Déficit en vitamine D : impact des ARV (1)

- Cohorte Dat'AIDS (base NADIS)
- 3 085 patients avec dosage 25(OH)-vitamine D
 - hommes 72,6 %
 - âge médian 45 ans
 - durée médiane infection VIH 11,7 ans
 - stade C du CDC 21,1 %
 - nadir de CD4, médiane 202/mm³
 - CD4 actuels, médiane 560/mm³
 - co-infection VHB et/ou VHC 18,3 %
 - naïfs d'ARV 11 %
- Insuffisance en vitamine D ($10 < 25(\text{OH})\text{-vit D} < 30$ ng/ml) : 55,4 %
- Déficit en vitamine D (< 10 ng/ml) : 31,1 %

Déficit en vitamine D : impact des ARV (2)

Paramètres influençant le taux de 25(OH)-vitamine D dans la population globale (n = 3 049) - Analyse multivariée

Paramètre	Coefficient β	p
Age	0,026	NS
Sexe féminin	- 1,92	< 0,0001
Fumeur	- 2,21	< 0,0001
CD4 < 350/mm ³ ou sida au diagnostic de VIH	-1,04	0,03
Hiver vs automne	- 3,6	< 0,0001
Eté vs automne	7,08	< 0,0001
Naïfs d'ARV (n = 338)	3,12	< 0,0001
IMC (kg/m ²)	- 0,25	< 0,0001

Déficit en vitamine D : impact des ARV (3)

Paramètres influençant le taux de 25(OH)-vitamine D chez les patients sous ARVs (incluant les classes d'ARV) - Analyse multivariée

Paramètre	Coefficient β	p
Durée traitement ARV actuel	- 0,02	0,04
Sexe féminin	- 1,74	0,0002
Fumeur	- 2,31	< 0,0001
Hiver vs automne	- 3,85	< 0,0001
Eté vs automne	6,29	< 0,0001
IMC (kg/m ²)	- 0,27	< 0,0001
Nadir CD4	0,004	0,003
Traitement avec IP	0,57	0,38
Traitement avec INNTI	- 0,98	0,12
Traitement avec inhibiteur d'intégrase	1,28	0,09

Déficit en vitamine D : impact des ARV (4)

Paramètres influençant le taux de 25(OH)-vitamine D chez les patients sous ARV (modèle incluant les différents ARV) - Analyse multivariée

Schéma ARV avec	Coefficient β	p
ZDV	- 3,14	0,0009
ABC	- 1,31	0,09
TDF	1,80	0,04
EFV	- 3,81	< 0,0001
ATV	- 2,13	0,07

Pas d'effet de 3TC, FTC, d4T, ddi, NVP, ETR, RTV, SQV, APV, DRV, LPV, RAL

Paramètres influençant le taux de 25(OH)-vitamine D chez les patients sous ARV (modèle incluant les différents ARV et la combinaison TDF/FTC/EFV)

Analyse multivariée

Schéma ARV avec	Coefficient β	p
ZDV (n = 312)	- 2,20	0,003
TDF (n = 1 321)	1,96	< 0,0001
EFV (n = 508)	- 3,90	< 0,0001
TDF/FTC/EFV (n = 275)	1,24	0,23

Perte minérale osseuse et traitement ARV

- Diminution précoce (4 à 6 % à 1 an) de la densité minérale osseuse après l'initiation du traitement ARV, puis stabilisation (recul de 2 ans)
- Evaluation chez 20 patients en 1^{ère} ligne de traitement par TDF/FTC + LPV/r
 - profonde majoration de la résorption osseuse dès la 2^{ème} semaine de traitement avec maximum de la résorption à S12 (effet similaire à celui observé en post-ovariectomie)
 - augmentation des cytokines ostéoclastogéniques
 - mécanisme compensatoire : augmentation de la production d'ostéocalcine (formation osseuse)
- Modèle souris de reconstitution immune sans ARV : observation d'une perte minérale osseuse corticale et trabéculaire
 - à S12 : augmentation de la résorption osseuse et diminution de la formation osseuse (effet similaire à ce qui est observé chez l'homme)
- **Conclusion** : la perte minérale osseuse sous ARV est précoce et pourrait être liée à la reconstitution immune favorisant la production de cytokine ostéoclastogénique

Fractures chez les patients VIH+ sous ARV : incidence et facteurs prédictifs

- Cohorte ALLRT : 3 143 patients (24 essais cliniques) dont 64 % en 1^{ère} ligne de traitement
- Survenue de 67 fractures
 - incidence : 0,31/100 années-patient (IC 95 % : 0,24 - 0,40)
 - délai médian de survenue : 120 semaines (IQR : 73 - 194)

Analyse multivariée (modèle de Cox) : facteurs prédictifs de fracture

		HR (IC 95 %)	p
Tous les patients (n = 3 413)	Hispaniques	0,22 (0,05 - 0,92)	0,038
	Co-infection VHC	3,23 (1,6 - 6,52)	0,0001
	Utilisation ZDV	0,29 (0,12 - 0,74)	0,0097
Patients naïfs d'ARV (n = 2 181)	Co-infection VHC	3,26 (1,17 - 9,1)	0,024
	Utilisation INTI	0,31 (0,124 - 0,78)	0,0124
Hommes seulement (naïfs ou prétraités) (n = 2 848)	Affection thyroïdienne	12,99 (1,46 - 115,19)	0,021
	Co-infection VHC	2,94 (1,38 - 6,26)	0,0052
	Utilisation ZDV	0,34 (0,13 - 0,88)	0,0261