

# Etude NONUKE

## ANRS 108

**Etude randomisée, comparative évaluant l'impact de l'interruption des analogues nucléosidiques chez des patients infectés par le VIH et présentant un syndrome de lipoatrophie sous traitement antirétroviral**

M.A. Valantin, E. Lanoy, M. Bentata, O. Kalmykova, V. Calvez, G. Peytavin, C. Allavena, W. Rozenbaum, A. Boutekadjirt, P. Grenier, D. Costagliola and C. Katlama et l'équipe NONUKE ANRS 108.

**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale



UNIVERSITE  
PIERRE & MARIE CURIE  
LA SCIENCE A PARIS

# Objectifs

- ***Objectif principal***

- Evaluer l'impact de l'arrêt des inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase (INRT) sur l'évolution du tissu adipeux sous cutané périphérique.

- ***Objectif secondaire***

- Maintenir l'efficacité virologique.

# Critères d'éligibilité (1)

- **Critères d'inclusion**

- Patient(e) ayant une infection VIH documentée.
- Patient(e) âgé(e) de plus de 18 ans.
- Patient(e) traité(e) par un traitement antirétroviral stable depuis au moins 3 mois comportant au moins deux inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase.
- Patient(e) présentant une charge virale plasmatique stable inférieure à 400 copies/ml depuis au moins 3 mois.
- Patient(e) présentant une lipoatrophie clinique, déclarée par le patient et validée par l'investigateur, définie par une perte du tissu adipeux sous cutané (au moins un critère) :
  - fonte des boules de Bichat au niveau du visage.
  - perte de contours des fesses.
  - perte de la graisse au niveau des jambes et des bras.

# Critères d'éligibilité (2)

- **Critères d'exclusion**

- Thérapeutique antirétrovirale en cours comportant les 3 classes thérapeutiques.
- Echec virologique sous inhibiteur de la protéase ou sous inhibiteur non-nucléosidique de la reverse transcriptase défini par deux charges virales consécutives > 1000 copies/ml.
- Intolérance clinique et/ou biologique à la névirapine et à l'éfavirenz.
- Hépatite B active nécessitant un traitement par 3TC.
- Infection opportuniste en phase aiguë.
- Diabète de type 2.
- Grossesse.
- Utilisation d'androgènes (testostérone, oxandralone,.....) dans les 12 semaines qui précèdent l'inclusion dans l'étude.
- Utilisation de pioglitazone, de rosiglitazone, d'hypoglycémiants oraux, d'insuline, d'hormone de croissance, de metformine, de corticostéroïdes dans les 12 semaines qui précèdent l'inclusion dans l'étude.
- Patient recevant une immunothérapie (IL2 ou IFN alpha,.....).
- ASAT, ALAT et phosphatases alcalines  $\geq 5 \times N$ .

# Critères de jugement

- ***Critère de jugement principal***
  - Evolution du volume graisseux sous-cutané périphérique, mesuré entre J0 et S48 sur un scanner des cuisses.
- ***Critères de jugement secondaires***
  - Evolution de la charge virale plasmatique et pourcentage de patient avec charge virale < 50 copies entre J0 et S48.
  - Evolution des lymphocytes CD4 entre J0 et S48.
  - Evolution de la masse adipeuse sous-cutanée abdominale (SAT) et de la masse adipeuse périviscérale abdominale (VAT) mesurée sur un scanner abdominal entre J0 et S48, dans les deux bras de traitement
  - Evolution du profil lipidique entre J0 et S48.
  - Evolution de la glycémie et de l'insulinémie entre J0 et S48.

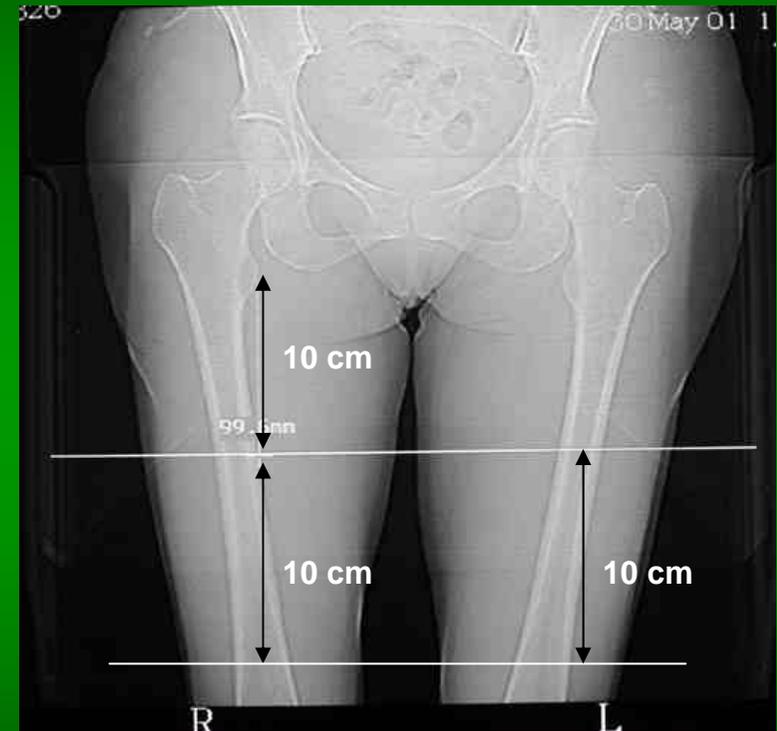
# Evaluation radiologique

- **Acquisition (DICOM)**

- Sur les cuisse : Hélice sur une hauteur de 10 cm  $\pm$  0.5 cm à une distance de 10 cm du petit trochanter (48 coupes).
- Abdominale (L4)

- **Mesure du volume de graisse sous cutanée aux cuisses**

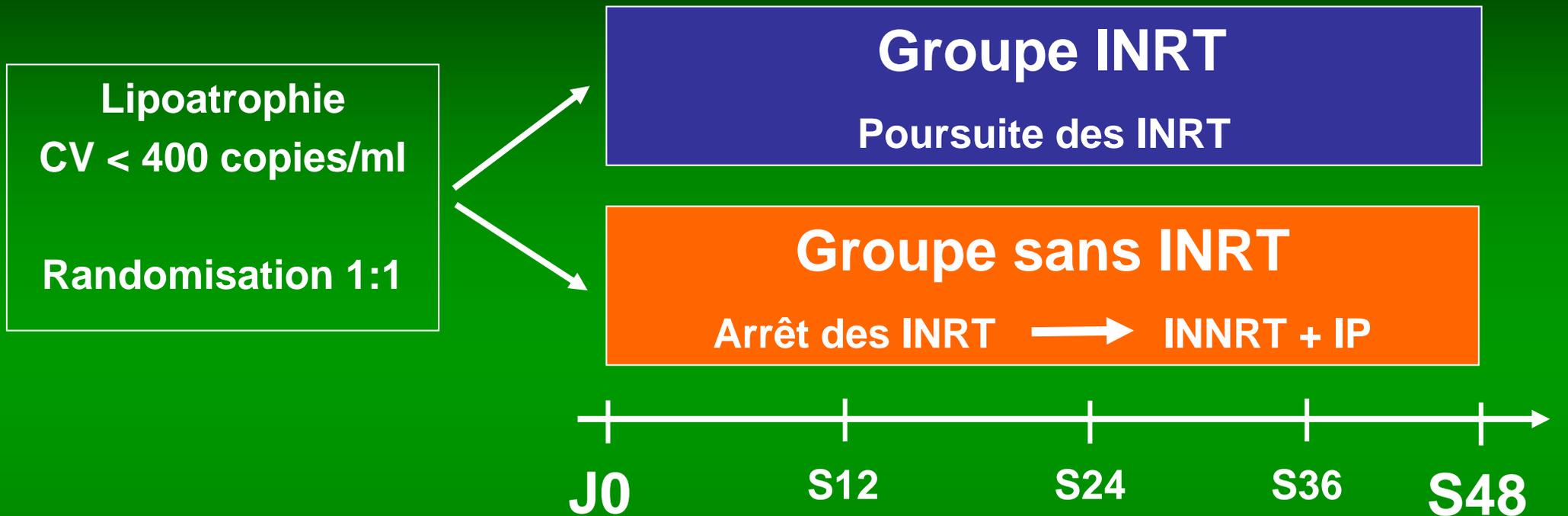
- Lecture semi automatique
- 9 coupes
- La graisse inter et intramusculaire n'a pas été inclus dans les mesures de volume.



– **Lecture centralisée en aveugle**



# Schéma de l'étude



- Examen clinique, hématologie, biochimie, lipides, glucose, charge virale et lymphocytes CD4 : tous les 3 mois
- Scanner des cuisses et de l'abdomen (L4) : J0, S48

**Critère de jugement principal**

Si on souhaite mettre en évidence une différence d'évolution entre les deux bras correspondant à 0,6 s (écart type) entre J0 et S48 avec un risque de première espèce de 5% et une puissance de 80% : inclusion de 45 patients par groupe.

# Situation de l'étude

100 patients ont été inclus entre janvier 2001 et avril 2003

16 sites de l'ANRS

**Groupe INRT**  
**50 patients**

Perdus de vue : 2 patients (J0, S24)

48 patients ont terminé l'étude

Evaluation radiologique : 35 patients

**Groupe sans INRT**  
**50 patients**

- Perdus de vue : 1 patient (S12)
- Arrêt de l'étude : 2 patients
  - Décès : 1 patient (S2)
  - Grossesse : 1 patient (S8)

47 patients ont terminé l'étude

Evaluation radiologique : 41 patients

# Caractéristiques à l'entrée dans l'étude

|   | Groupe INRT<br>N = 50 | Groupe sans INRT<br>N = 50 |
|---|-----------------------|----------------------------|
| Age médian (ans)                              | 45 [32-70]            | 44 [33-63]                 |
| Sexe, homme, No (%)                           | 39 (78%)              | 40 (80%)                   |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ), moy (DS)            | 22.8 (3.6)            | 22.6 (3.0)                 |
| Lymphocytes CD4 (/mm <sup>3</sup> ), moy (DS) | 611 (291)             | 674 (240)                  |
| Durée médiane d'exposition aux ARV (années)   |                       |                            |
| Total   | 6.6 [5.2-9.7]         | 6.4 [4.9-9.7]              |
| NRTI  | 6.6 [5.2-9.7]         | 6.4 [4.9-9.7]              |
| NNRTI   | 3.3 [2.6-3.9]         | 3.5 [2.8-3.9]              |
| PI  | 5.1 [3.8-6.1]         | 5.1 [4.3-6.0]              |
| Exposition au d4T , No (%)                    | 47 (94%)              | 50 (100%)                  |
| ZDV/d4T à l'entrée dans l'étude, No (%)       | 34 (68%)              | 37 (74%)                   |

# Composition corporelle

|   | Groupe INRT<br>N = 50 | Groupe sans<br>INRT<br>N = 50 |
|---|-----------------------|-------------------------------|
| <b>Lipoatrophie rapportée par les pts, No (%)</b> |                       |                               |
| Lipoatrophie périphérique                         | 50 (100%)             | 50 (100%)                     |
| Nombre de signe de lipoatrophie                   | 4 [4-5]               | 4 [3.3-5]                     |
| Accumulation tronculaire                          | 33 (66%)              | 24 (48%)                      |
| <b>Mesures scannographiques, moy (DS)</b>         |                       |                               |
| Tissu adipeux aux cuisses, cm <sup>3</sup>        | 247 (262)             | 343 (262)                     |
| SAT, cm <sup>2</sup>                              | 95 (93)               | 84 (82)                       |
| VAT, cm <sup>2</sup>                              | 117 (85)              | 97 (52)                       |
| SAT/VAT   | 0.41 (0.21)           | 0.41 (0.21)                   |

# Caractéristiques à l'entrée dans l'étude

|                            | Groupe INRT<br>Moy (DS) | Groupe sans INRT<br>Moy (DS) |
|----------------------------|-------------------------|------------------------------|
| Total-cholestérol (mg/dl)  | 231 (55)                | 236 (51)                     |
| HDL-cholestérol (mg/dl)    | 51 (17)                 | 51 (17)                      |
| LDL-cholestérol (mg/dl)    | 167 (123)               | 147 (43)                     |
| Triglycérides (mg/dl)      | 215 (199)               | 209 (114)                    |
| Glucose à jeun (mmol/l)    | 5.36 (0.65)             | 5.24 (0.93)                  |
| Insuline à jeun (mU/l)     | 13.04 (12.55)           | 15.13 (16.80)                |
| Glucose 2h (OGTT) (mmol/l) | 6.19 (2.09)             | 6.56 (2.39)                  |
| Insuline 2h (OGTT) (mU/l)  | 68.5 (82.3)             | 88.9 (124.7)                 |
| ALT (U/l)                  | 45 (41)                 | 40 (27)                      |
| AST (U/l)                  | 35 (22)                 | 37 (17)                      |
| CPK (U/l)                  | 163 (217)               | 222 (332)                    |
| Lactate (mmol/l)           | 1.43 (0.46)             | 1.69 (0.59)                  |

# Traitements antirétroviraux

|   | Groupe INRT<br>N = 50 | Groupe sans INRT<br>N = 50 |
|---|-----------------------|----------------------------|
| Zidovudine                                | 22 (44%)              |                            |
| Stavudine                                 | 12 (24%)              | 1 (2%)                     |
| Didanosine                                | 12 (24%)              |                            |
| Lamivudine                                | 46 (92%)              | 1 (2%)                     |
| Abacavir                                  | 14 (28%)              |                            |
| Nevirapine (200 mg/j)                     | <b>17 (34%)</b>       | 27 (54%)                   |
| Efavirenz (600 mg/j)                      | <b>9 (18%)</b>        | 23 (46%)                   |
| Indinavir/r (400-600/100 mg x 2 fois/j)   | 6 (12%)               | <b>28 (56%)</b>            |
| Lopinavir/r (400-533/133 mg x 2 fois/j)   | 3 (6%)                | <b>13 (26%)</b>            |
| Saquinavir/r (800-1000/100 mg x 2 fois/j) | 2 (4%)                | 4 (8%)                     |
| Nelfinavir (1250 mg x 2 fois/j)           | 5 (10%)               | 4 (8%)                     |
| Amprenavir/r (450-500/100 mg x 2 fois/j)  | 0                     | 1 (2%)                     |

# Résultats (1)

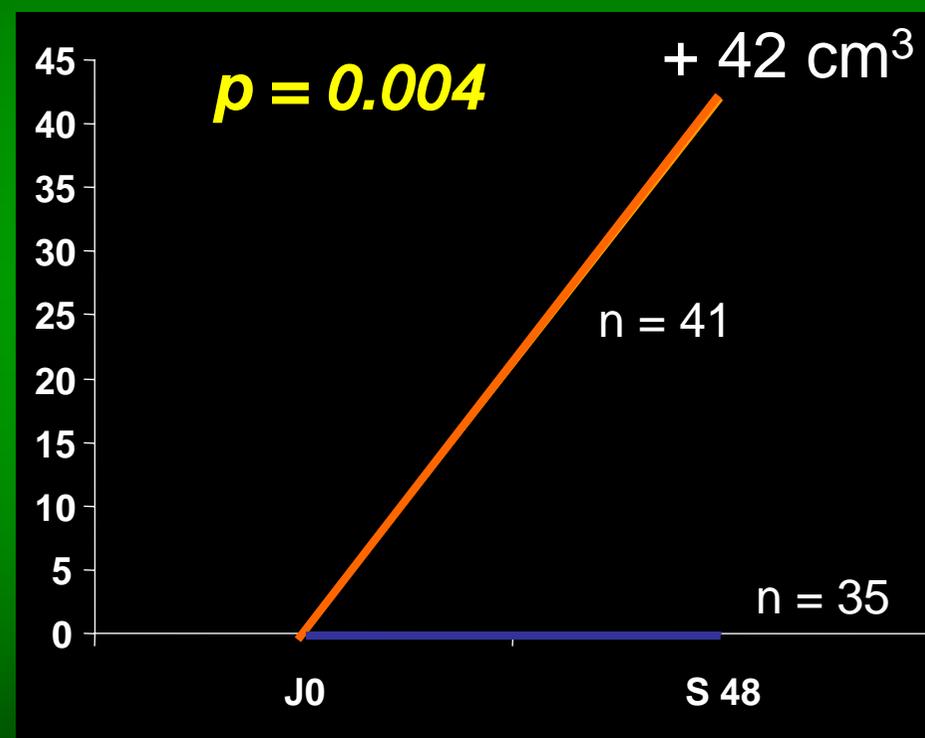
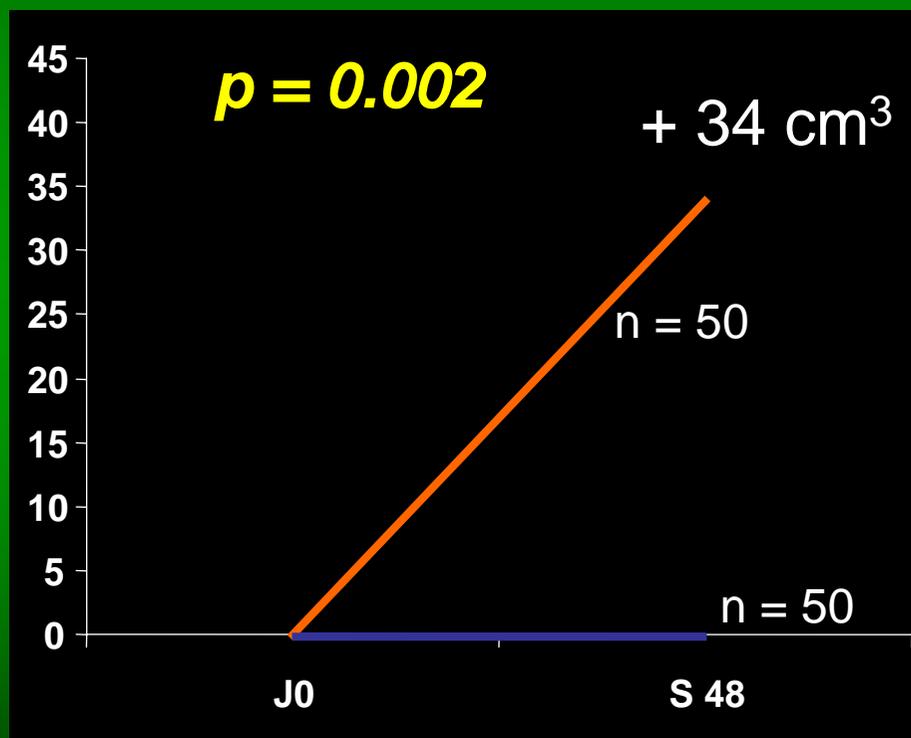
## Evolution du tissu adipeux périphérique

Intention de traiter

Sous traitement

Volume moyen = 299 cm<sup>3</sup>

Evolution de la masse  
adipeuse périphérique (/cm<sup>3</sup>)



— Groupe sans INRT  
— Groupe INRT

# Résultats (2)

## Evolution du tissu adipeux périphérique

Pas de ZDV/d4T à l'entrée dans l'étude

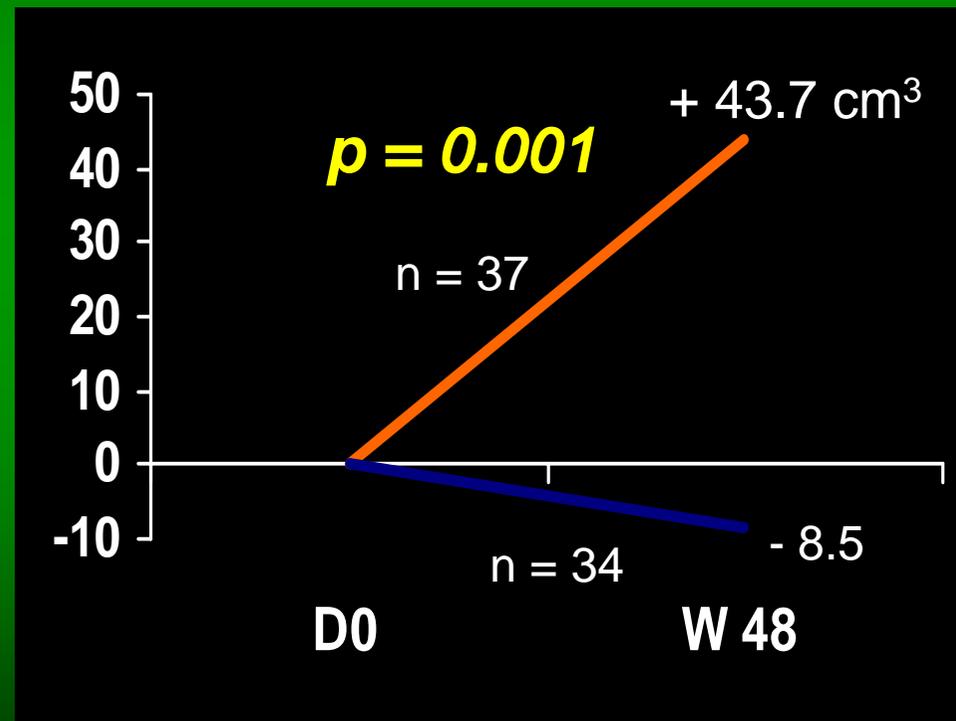
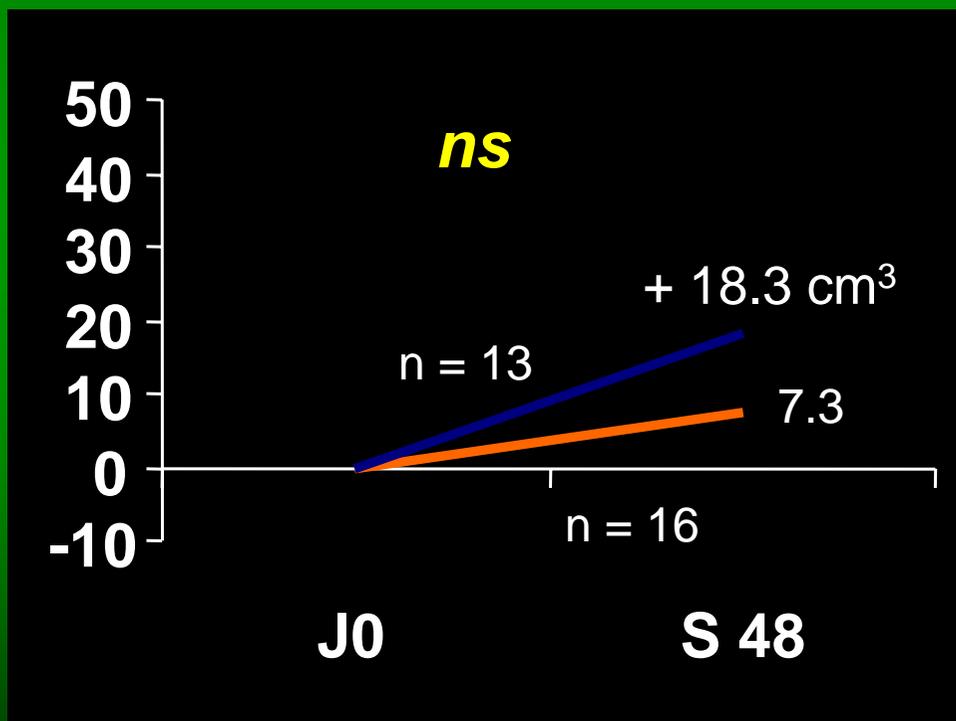
n = 29 pts

ZDV/d4T à l'entrée dans l'étude

n = 71 pts

Intention de traiter

Evolution de la masse adipeuse périphérique (/cm<sup>3</sup>)



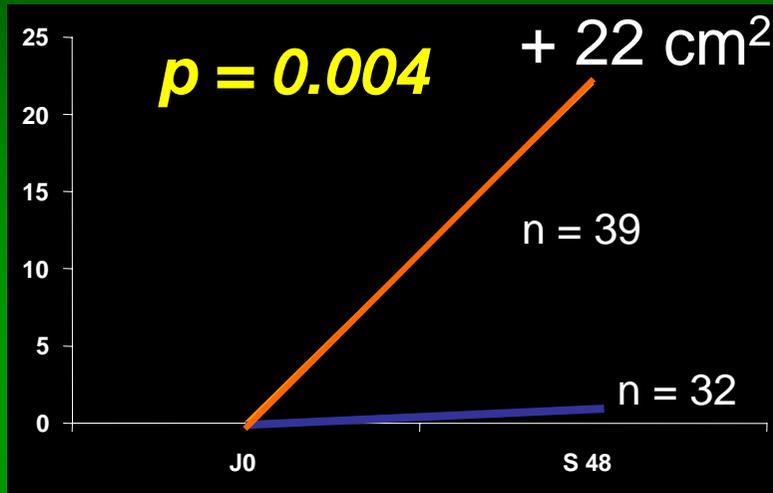
— Groupe sans INRT  
— Groupe INRT

# Résultats (3)

## Evolution du tissu adipeux abdominal

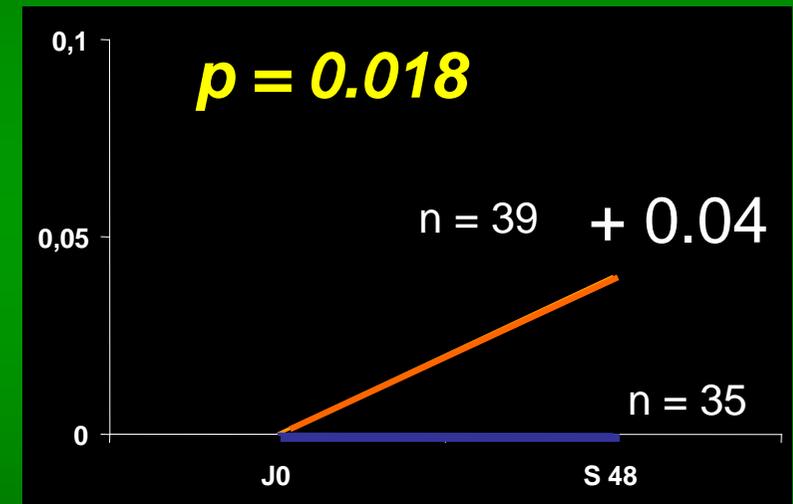
Evolution du tissu adipeux abdominal (/cm<sup>2</sup>)

### SAT

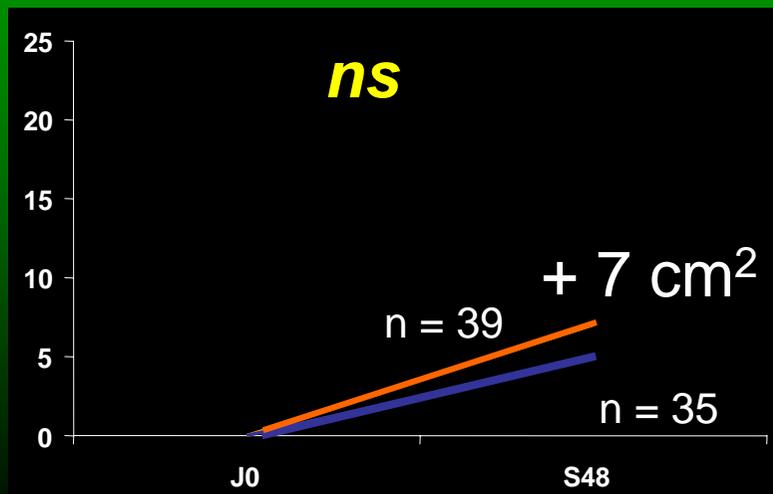


SAT à baseline  
90 cm<sup>2</sup>

### SAT/VAT



### VAT



VAT à baseline  
107 cm<sup>2</sup>

— Groupe sans INRT  
— Groupe INRT

# Résultats (4)

## Evolution de la charge virale et des CD4

|  | Groupe INRT | Groupe sans INRT | p     |
|--|-------------|------------------|-------|
| <b>% de patients ayant une charge virale &lt; 50 copies/ml</b><br><b>Analyse en intention de traiter</b> |             |                  |       |
| J0   | 84%         | 82%              |       |
| S48  | 80%         | 88%              | 0.275 |
| <b>Lymphocytes CD4 (/mm<sup>3</sup>)</b><br><b>moy, (DS)</b>   |             |                  |       |
| Delta J0-S48   | -22 (176.4) | -1.4 (232.8)     | 0.812 |

# Biochimie

| Variation entre S48 et J0     | Groupe INRT<br>Moy (DS) | Groupe sans INRT<br>Mean (DS) | p            |
|-------------------------------|-------------------------|-------------------------------|--------------|
| Total-cholestérol (mmol/l)    | 0.08 (1.02)             | 0.59 (1.79)                   | ns           |
| HDL-cholestérol (mmol/l)      | 0.05 (0.23)             | 0.07 (0.36)                   | ns           |
| LDL-cholestérol (mmol/l)      | - 0.64 (3.81)           | 0.05 (1.69)                   | ns           |
| <b>Triglycérides (mmol/l)</b> | <b>- 0.13 (1.40)</b>    | <b>1.32 (3.54)</b>            | <b>0.002</b> |
| Glucose à jeun (mmol/l)       | 0.12 (0.75)             | - 0.01 (0.75)                 | ns           |
| Insuline à jeun (mU/l)        | 0.27 (9.60)             | - 2.58 (15.27)                | ns           |
| <b>Glucose 2h (mmol/l)</b>    | <b>0.56 (1.56)</b>      | <b>- 0.41 (1.77)</b>          | <b>0.023</b> |
| Insuline 2h (mU/l)            | 10.9 (47.5)             | - 17.1 (75.9)                 | 0.062        |
| ALT (U/l)                     | - 1.4 (41.0)            | - 4 (35.8)                    | ns           |
| <b>AST (U/l)</b>              | <b>3.9 (29.0)</b>       | <b>- 8.1 (16.2)</b>           | <b>0.008</b> |
| CPK (U/l)                     | - 10.7 (104.7)          | - 90.1 (356.7)                | 0.104        |
| Lactate (mmol/l)              | 0.46 (2.42)             | 0.03 (0.43)                   | ns           |

# Biochimie

| Variation entre S48 et J0    | Groupe INRT<br>Moy (DS) | Groupe sans INRT<br>Moy (DS) | p            |
|------------------------------|-------------------------|------------------------------|--------------|
| Total-cholestérol (mg/dl)    | 3 (40)                  | 23 (70)                      | ns           |
| HDL-cholestérol (mg/dl)      | 2 (9)                   | 3 (14)                       | ns           |
| LDL-cholestérol (mg/dl)      | - 25 (149)              | 2 (66)                       | ns           |
| <b>Triglycérides (mg/dl)</b> | <b>- 12 (127)</b>       | <b>132 (322)</b>             | <b>0.002</b> |
| Glucose à jeun (mmol/l)      | 0.12 (0.75)             | - 0.01 (0.75)                | ns           |
| Insuline à jeun (mU/l)       | 0.27 (9.60)             | - 2.58 (15.27)               | ns           |
| <b>Glucose 2h (mmol/l)</b>   | <b>0.56 (1.56)</b>      | <b>- 0.41 (1.77)</b>         | <b>0.023</b> |
| Insulin 2h (mU/l)            | 10.9 (47.5)             | - 17.1 (75.9)                | 0.062        |
| ALT (U/l)                    | - 1.4 (41.0)            | - 4 (35.8)                   | ns           |
| <b>AST (U/l)</b>             | <b>3.9 (29.0)</b>       | <b>- 8.1 (16.2)</b>          | <b>0.008</b> |
| CPK (U/l)                    | - 10.7 (104.7)          | - 90.1 (356.7)               | 0.104        |
| Lactate (mmol/l)             | 0.46 (2.42)             | 0.03 (0.43)                  | ns           |

# Evènements indésirables

| Nb de patients               | Groupe INRT<br>N = 50 | Groupe sans INRT<br>N = 50 |
|------------------------------|-----------------------|----------------------------|
| Evènements cardiovasculaires |                       |                            |
| Infarctus du myocarde        | 1                     | 1                          |
| Péricardite                  |                       | 1                          |
| Artérite des membres inf     | 1                     |                            |
| ASAT/ALAT (grade 4)          |                       | 3                          |
| Hypertriglycémie (grade 4)   |                       | 1                          |
| Hospitalisation              |                       | 2                          |
| Décès                        |                       | 1 (carcinome ovarien)      |

# Conclusion

- Chez des patients présentant une lipoatrophie, l'arrêt des INRT a un impact favorable sur l'évolution de la graisse sous cutanée.
- Cet effet est plus marqué chez les patients qui recevaient des analogues de la thymidine à l'entrée dans l'étude.
- Chez des patients prétraités et contrôlés pour le VIH, une combinaison antirétrovirale associant un IP et un INNRT est efficace et bien tolérée.
- Ce type de stratégie thérapeutique peut être proposé dans la correction ou la prévention de la lipoatrophie.

# Remerciements

## Equipe de l'étude

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Coordination clinique        | C. KATLAMA<br>M.A. VALANTIN                |
| Coordination statistique     | D. COSTAGLIOLA<br>E. LANOY<br>O. KALMYKOVA |
| Coordination virologique     | V. CALVEZ                                  |
| Coordination pharmacologique | G. PEYTAVIN                                |
| Coordination radiologique    | P. GRENIER<br>A. BOUTEKADJIRT              |



## Investigateurs de l'étude

|                   |   |
|-------------------|---|
| Avicenne          | M. Bentata  |
| Belfort           | J.P. Faller   |
| Besançon          | B. Hoen   |
| Bichat            | P. Yeni   |
| Cochin            | D. Salmon   |
| Corbeil           | A. Devidas  |
| Kremlin Bicêtre   | J.F. Delfraissy                                       |
| Lariboisière      | J.F. Bergman  |
| La Roche S/ Yon   | P. Perré  |
| Nantes            | F. Raffi, C. Allavena                                 |
| Paul Brousse      | D. Vittecoq   |
| Pitié-Salpêtrière | C. Katlama, M.A. Valantin<br>A. Simon, M. Bonmarchand |
| Reims             | C. Rougé  |
| Saint Louis       | J.M. Molina, D. Ponscarne                             |
| Tenon             | G. Pialoux, L. Slama                                  |

A tous les patients