

BEST OF 2005



Pathologies associées au VIH

**Gilles PIALOUX
Hôpital Tenon
(Paris)**

14 Octobre 2005

VIH & FOIE I : Co-infection VIH-VHC

*Pegylated interferon alpha-2b vs standard interferon alfa 2-b plus
ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-infected patients*

*F Carrat et al
Jama 15/12/2004;292:2839-2848*

Pegylated Interferon Alfa-2b vs Standard Interferon Alfa-2b, Plus Ribavirin, for Chronic Hepatitis C in HIV-Infected Patients

A Randomized Controlled Trial

Fabrice Carrat, MD, PhD

Firouzé Bani-Sadr, MD

Stanislas Pol, MD, PhD

Eric Rosenthal, MD

Françoise Lunel-Fabiani, MD, PhD

Asmae Benzokri, MD

Patrice Monand, MD, PhD

Cécile Coujard, MD

Gilles Pailoux, MD, PhD

Lionel Firoth, MD, PhD

Dominique Salmon-Céron, MD, PhD

Claude Dogot, MD

Patrice Cacoub, MD

Christian Perronne, MD, PhD

for the ANRS HCO2 RIBAVIC Study Team

ABOUT ONE THIRD OF HUMAN immunodeficiency virus (HIV)-infected patients in Europe and the United States are also infected by hepatitis C virus (HCV) while 3% to 10% of HCV-infected patients are also infected by HIV.^{1,2} Human immunodeficiency virus coinfection accelerates the progression of HCV infection, which is now a leading cause of morbidity and mortality among HIV-infected individuals.^{3,4}

The treatment of chronic HCV infection was transformed in the 1990s by the advent of the interferon-ribavirin combination and was further

For editorial comment see p 2909.

Context Treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients is a growing concern. Most data on the virologic efficacy and safety of the combination of peginterferon alfa-2b and ribavirin in coinfecting patients come from uncontrolled studies.

Objective To study the safety and efficacy of peginterferon alfa-2b plus ribavirin vs standard interferon alfa-2b plus ribavirin in HIV-HCV coinfecting patients.

Design and Settings A multicenter, randomized, parallel-group, open-label trial. Patients were enrolled from February 2000 to February 2002 and followed up for 72 weeks.

Patients Four hundred twelve HIV-HCV coinfecting patients with detectable serum HCV-RNA, abnormal liver histology, a CD4 cell count of at least $200 \times 10^6/L$, and stable plasma HIV-RNA.

Intervention Treatment with ribavirin 400 mg twice a day, orally, plus either peginterferon alfa-2b (1.5 $\mu g/kg$ subcutaneous injection once a week) or standard interferon alfa-2b (3 million units of subcutaneous injection 3 times a week) for 48 weeks.

Main Outcome Measures Sustained virologic response, defined by undetectable serum HCV-RNA at week 72.

Results More patients had sustained virologic responses in the peginterferon group than in the standard interferon group (27% vs 20%, $P = .047$). This difference between the treatments was found in patients with HCV genotype 1 or 4 infection (17% for peginterferon vs 6% for standard interferon, $P = .006$) but was not found in patients with HCV genotype 2, 3, or 5 (44% for peginterferon vs 43% for standard interferon, $P = .88$). Together, a decline in HCV-RNA of less than 2 \log_{10} from baseline and detectable serum HCV-RNA at week 12 predicted 99% of treatment failures. Histologic activity diminished and fibrosis stabilized in virologic responders. The 2 regimens showed similar tolerability although dose modifications for clinical and biological events were more frequent with peginterferon. Eleven cases of pancreatitis or symptomatic hyperlactatemia were observed, all in patients receiving didanosine-containing antiretroviral regimens.

Conclusion In combination with ribavirin, treatment with peginterferon alfa-2b is more effective than standard interferon alfa-2b for HCV infection in HIV-infected patients.

JAMA. 2004;292:2929-2936

www.jama.com

improved with the use of pegylated interferon (peginterferon), in which a polyethylene glycol molecule is added to standard interferon, yielding a longer

Author Affiliations and Financial Disclosures are listed at the end of this article.

Corresponding Author: Fabrice Carrat, MD, PhD, Groupe Hospitalier Universitaire St, Université Paris 6, INSERM U444, Paris.

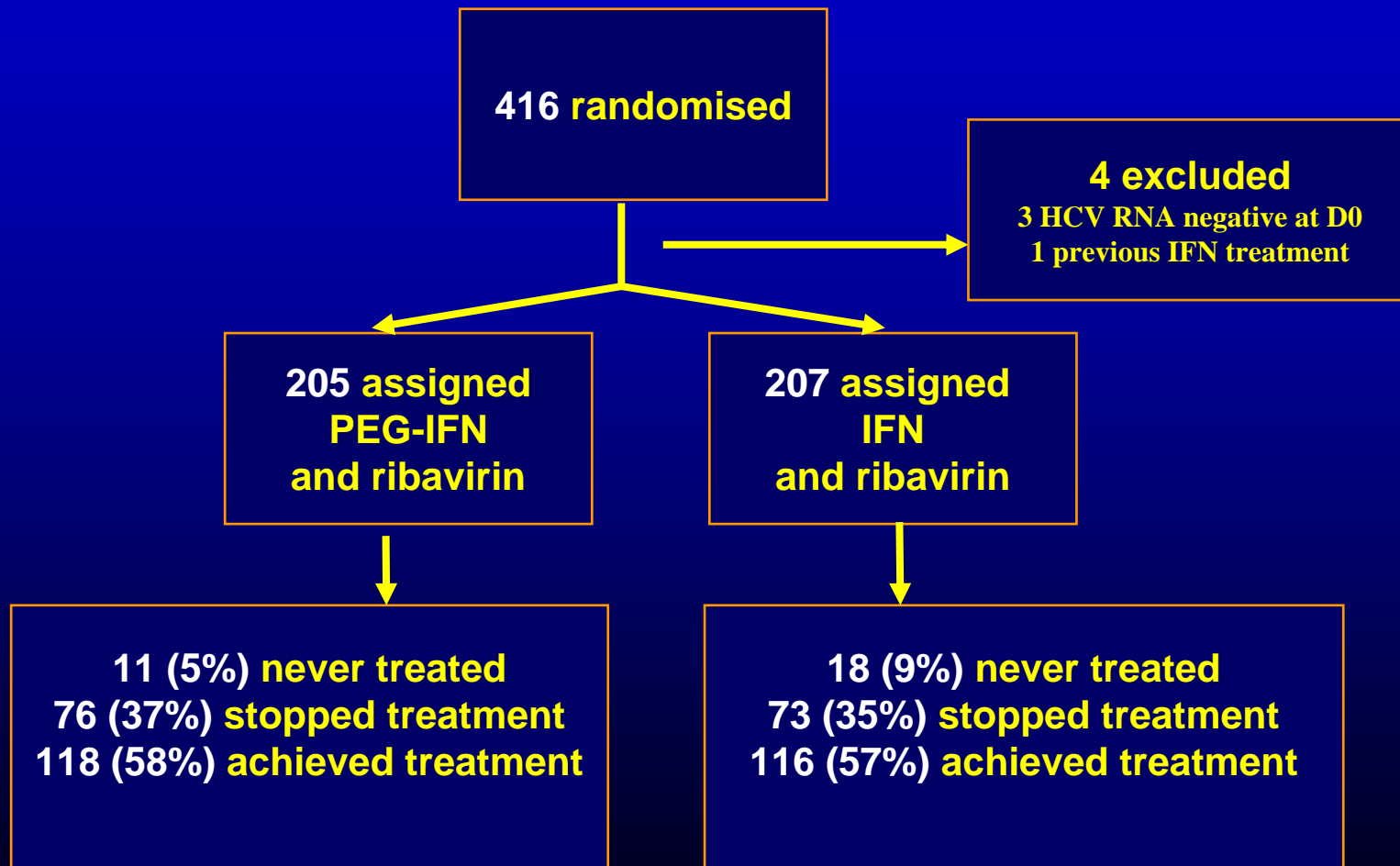
Pourquoi traiter ?

Quatre essais PEG-IFN α + ribavirine

	ACTG A 5071	LAGUNO	RIBAVIC ANRS	APRICOT
Origine géographique	USA	Espagne	France	19 pays
Nombre de patients	133	149	412	868
RVP# (S72) globale	27 %	44 %	27 %	40 %
RVP# (S72) génotype 1	14 %	38 %	16 %	29 %
RVP# (S72) génotype non 1	73 %	53 %	43 %	62 %
RVP# (S72) per protocole	NA	NA	36 %	52 %

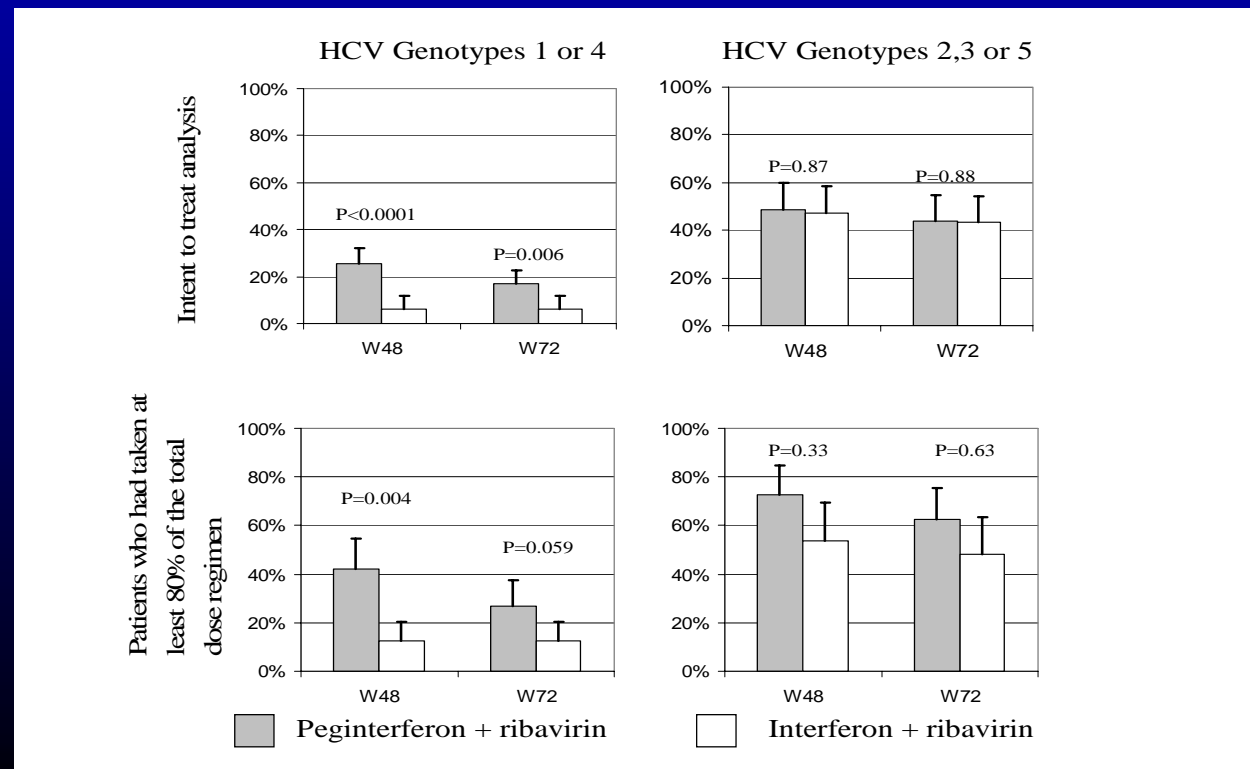
RVP : Réponse Virologique prolongée avec le bras PEG-IFN α à S72
(en intention de traiter)

Ribavirin Flow chart



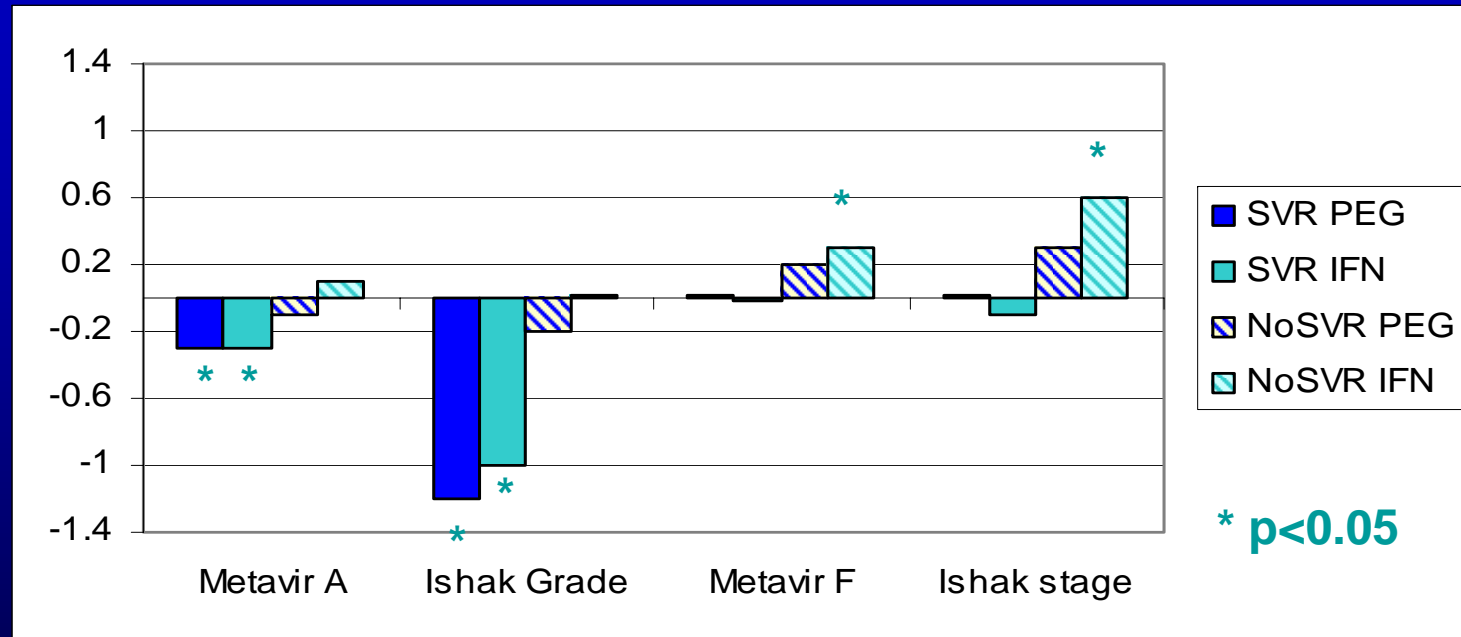
Ribavirin: Virologic response

- ITT analysis : sustained virologic response (SVR)
- PEG : 56/205 (27%) vs IFN : 41/207 (20%) - $p=0.047$



RIBAVIC : Histologic response (205 paired biopsies)

Mean changes from base-line of liver histology, according to SVR



In responders : Activity scores decrease

In non responders : Fibrosis scores worsens

VIH & FOIE II : Attention à la stéatose !

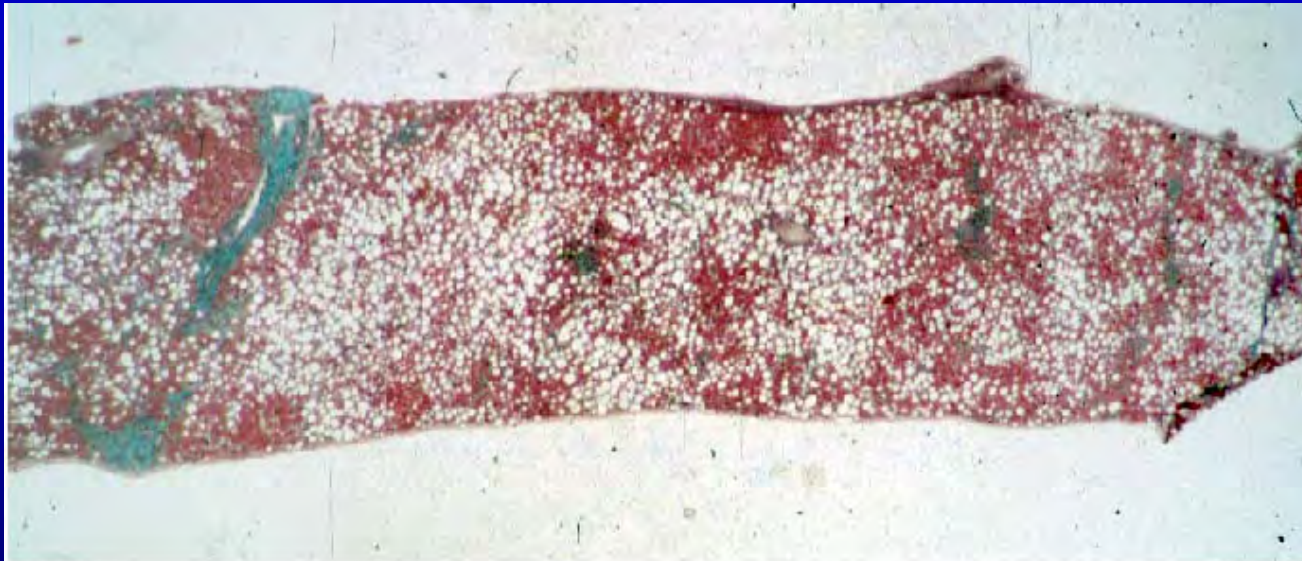
Hepatic steatosis and HIV infection (Review)

M Ristig et al

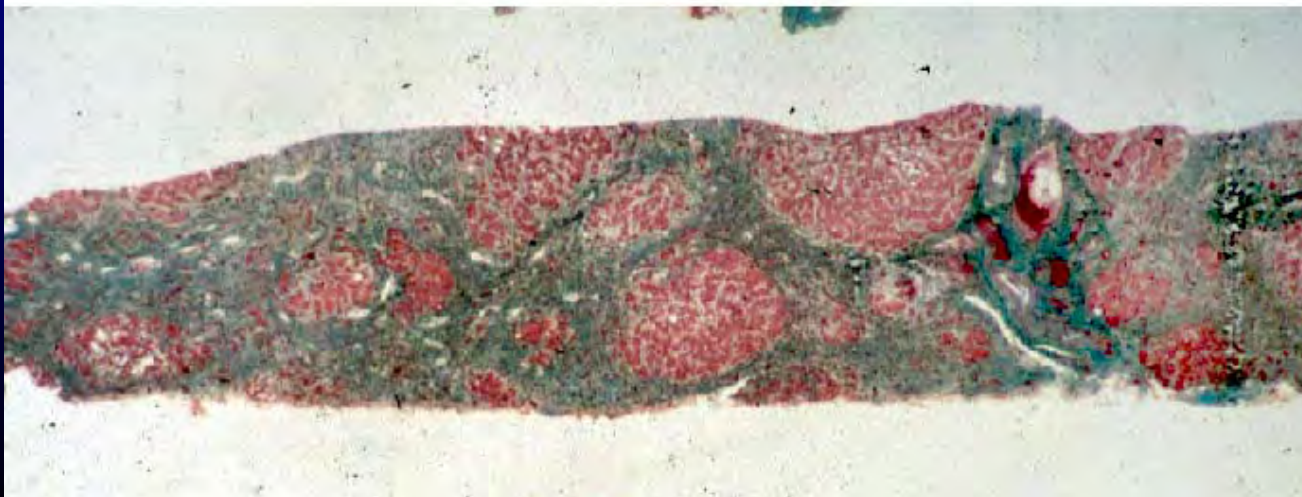
Aids patient care and STDs 2005;19:356-365

Stéatose

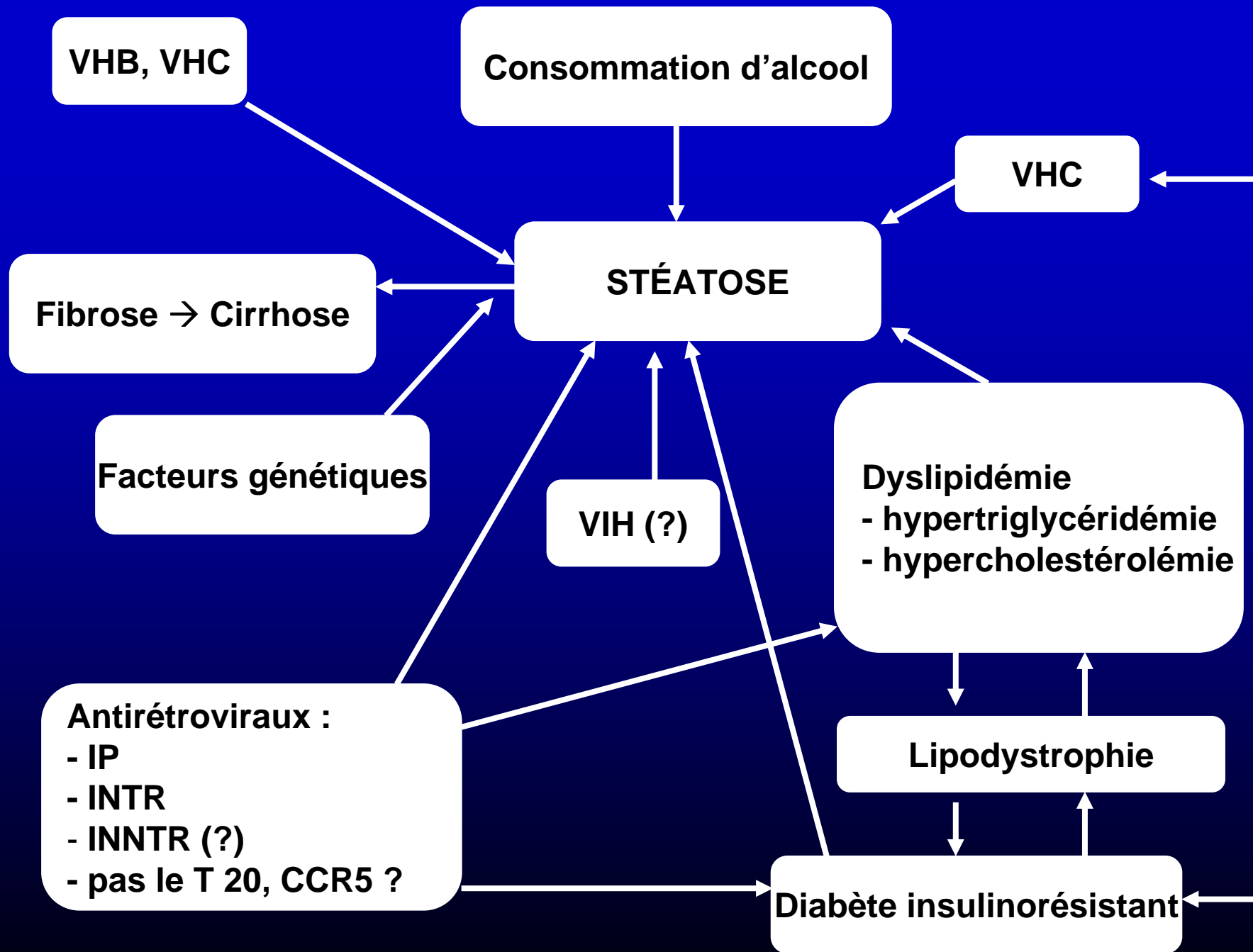
Rapidité d'installation de la cirrhose



**Biopsie initiale :
stéatofibrose**



**Biopsie 4 années
plus tard :
cirrhose
micronodulaire**



VIH & CANCERS

Incidence and risk factors for the occurrence of non-AIDS-defining cancers among human immunodeficiency virus-infected individuals

*A Burgi et al
Cancer 15/8/2005 Epub*

VIH & CANCERS

- Etude rétrospective / NADCs
- 4144 patients (26.916 pt/année) 1988-2003
- Hôpitaux militaires/ 133 NADCs
- Taux plus élevés /population générale =
 - **Carcinomes cutanés (mélanome, basocell..)**
 - Carcinome anal
 - Cancer de la prostate
 - Hodgkin
- Facteurs de risques
 - Age > 40 ans OR : 12,2;p < 0,001
 - ATCD d'IO OR 2,1;p < 0,001
 - **HAART OR : 0,21;p<0,001**

VIH & NEURO PERIPH

Modification of the incidence of drug-associated symmetrical peripheral neuropathy by host and disease factors in the HIV outpatient study cohort

*K A Lichtenstein et al
CID 2005;40:148-157*

HAART, neuropathies et VIH

- Etude de cohorte rétrospective
- CDC
- 2515 patients
- 329 avec SPN (13,1%)
- Facteurs de risques : age > 40 ans (aOR:1,17); diabète (aOR:1,44), race blanche (aOR:1,33), nadir CD4 < 50 (aOR:1,64); CD4 50-199 (aOR:1,40); CV > 10 000 (aOR:1,44); ddl, D4T, NVP, 4IP (aOR >1,40)
- Risque lié au traitement décroît avec le temps...

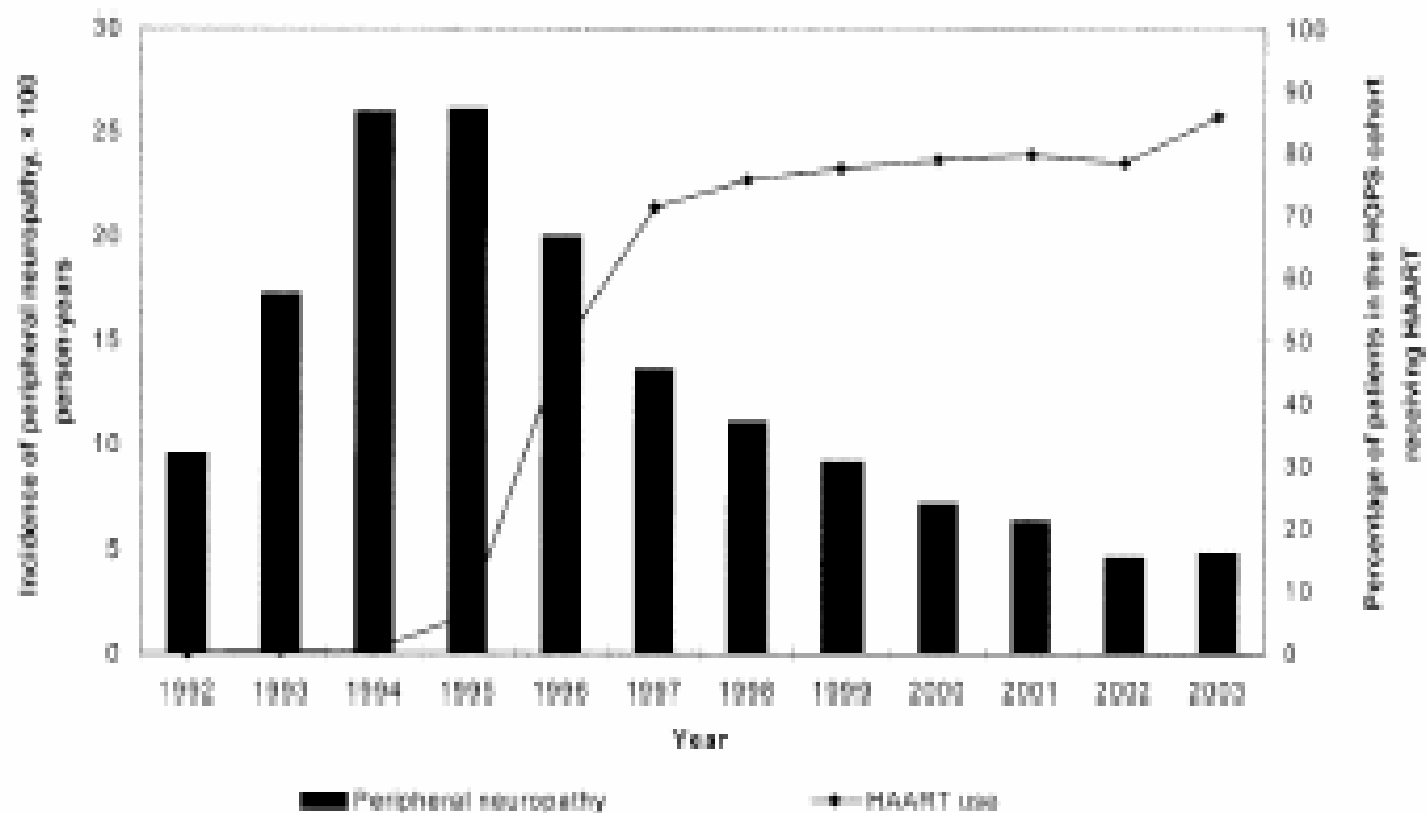


Figure 1. Incidence of peripheral neuropathy and rate of HAART use among 7362 patients in the HIV Outpatient Study (HOFS) cohort

Table 1. Factors for symmetrical peripheral neuropathy (SPN) in 2515 patients in the HIV Outpatient Study.

Factor	Received diagnosis of SPN, no. (%) of patients		Univariate analysis		Logistic regression analysis ^a	
	Yes (<i>n</i> = 329)	No (<i>n</i> = 2186)	OR (95% CI)	<i>P</i>	Adjusted OR (95% CI)	<i>P</i>
Age >40 years at time of nadir CD4 ⁺ cell count ^b	162 (49.2)	916 (41.9)	1.35 (1.07–1.72)	.012	1.17 (1.02–1.33)	.022
White race	196 (59.6)	1187 (54.3)	1.24 (0.97–1.58)	.083	1.33 (1.05–1.70)	.020
Diabetes mellitus	26 (7.9)	101 (4.6)	1.77 (1.10–2.83)	.016	1.79 (1.12–2.84)	.014
Nadir CD4 ⁺ cell count <50 cells/mm ³	87 (26.4)	416 (19.0)	1.53 (1.16–2.01)	.002	1.64 (1.21–2.22)	.002
Nadir CD4 ⁺ cell count 50–199 cells/mm ³	99 (30.1)	560 (25.6)	1.25 (0.96–1.62)	.098	1.40 (1.06–1.86)	.018
First HIV RNA load >10,000 copies/mL	211 (64.1)	1160 (53.1)	1.58 (1.24–2.03)	<.001	1.44 (1.12–1.85)	.005
ART received before onset of SPN, duration in years						
Didanosine	112 (34.0)	574 (26.3)	1.45 (1.12–1.87)	.004		
>0 to <1		2.20 (1.63–2.98)	<.001
1 to <2		0.89 (0.53–1.49)	.659
2 to <3		0.80 (0.38–1.69)	.562
≥3		0.55 (0.27–1.10)	.092

VIH & NEURO CENTRAL

AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of HAART: report of two cases and review of the literature.

Wyen C, Lehmann C, Fatkenheuer G, Hoffmann C.

AIDS Patient Care STDS. 2005 Aug;19(8):486-94



**Quels problèmes avec la
LEMP par temps de
HAART ?**

LEMP & HAART

- Impact moins spectaculaire des HAART sur la prévalence des LEMP
- Cas rapportés de LEMP de restauration immune (IRD)
- LEMP seul recours les ARV mais quid des nouveaux ARV : anti CR5, T20 etc ?
- Morbidité et mortalité encore importantes

IRD

AIDS 2004, Vol 18 No 12

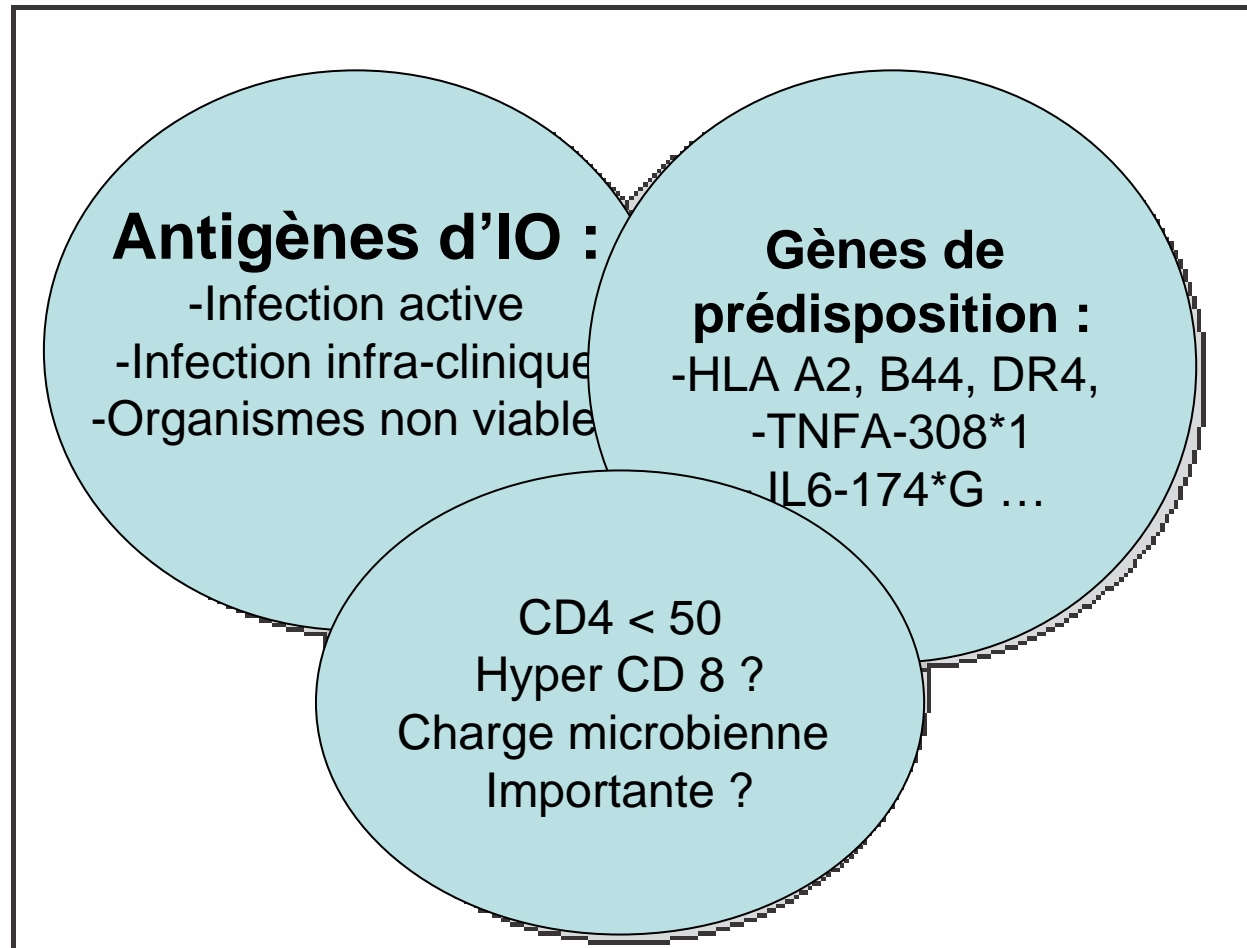


Fig. 1. Risk factors for infectious immune restoration disease (IRD).

Lipodystrophie : Vers une compétition des produits de comblement ?

*Correction par produit biodégradable
des lipoatrophies faciales des malades infectés par le VIH*

*E Carbonnel et A Claudy
Ann Dermatol Venereol 2005;132:521-524*

Correction par produit biodégradable des lipotrophies faciales des malades infectés par le VIH

E. CARBONNEL, A. CLAUDY

Résumé

Introduction. La lipotrophie faciale des malades infectés par le VIH sous trithérapie est de survenue fréquente et altère leur qualité de vie. Aucun traitement systémique n'est en mesure de corriger ce désordre.

Malades et méthodes. Quatre-vingt-un malades ont été inclus dans une étude prospective ouverte compassionnelle. Un copolymère cationique de polyacrylamide biodégradable a été injecté en intradermique strict en plusieurs séances.

Résultats. Dans tous les cas, la correction de la lipotrophie faciale a été jugée satisfaisante et stable sur une période minimum de 6 mois grâce à des clichés photographiques comparatifs. L'épaisseur du pli cutané et l'épaisseur dermique évaluée par échographie ont été doublées. Aucun effet secondaire local ou systémique n'a été noté.

Conclusion. Notre étude a montré qu'il était possible de corriger durablement grâce à un implant biodégradable la lipotrophie faciale des malades infectés par le VIH traités par trithérapie.

Les lipotrophies sont une complication fréquente des traitements antirétroviraux notamment des antiprotéases utilisés chez les malades infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [1]. La prévalence des lipodystrophies varie entre 18 et 70 p. 100 et on estime qu'environ 50 p. 100 des malades développent une lipodystrophie après un à deux ans d'exposition à une multithérapie comportant un inhibiteur de protéase [2]. La lipotrophie faciale est très affaiblissante et sa correction est en mesure d'améliorer la qualité de vie.

Service de Dermatologie, Hôpital Edouard Belin, 63-437 Lyou.

Tiré à part : E. CARBONNEL, à l'adresse ci-dessus.
E-mail : elois.carbonnel@chu-lyon.fr

Summary

Introduction. Facial lipotrophy in HIV-infected patients under tri-therapy occurs frequently and alters their quality of life. No systemic treatment is capable of curing this problem.

Patients and methods. Eighty-one patients were included in an open, prospective, compassionate study. A strict intradermal injection of a biodegradable, polyacrylamide cationic copolymer was administered in several sessions.

Results. In all the patients, the correction of the facial lipotrophy was considered satisfactory and stable over a period of 6 months using comparative photographic clichés. The thickness of the dermal fold, assessed by sonography, was doubled. No local or systemic side effect was reported.

Conclusion. Our study shows that it is possible to durably correct the facial lipotrophy of HIV-infected patients under tri-therapy by using a biodegradable implant.

Correction of facial lipotrophy with a biodegradable material in HIV-infected patients.

E. CARBONNEL, A. CLAUDY

Ann Dermatol Venerol 2005;132:321-4

The full text of this article is available in English, free of charge, on the Web on: www.msscn.fr/news/ajd

Malades et méthode

Quatre-vingt-un malades infectés par le VIH ont été inclus dans une étude prospective ouverte compassionnelle. Tous les malades étaient traités par une trithérapie anti-VIH. Le taux de CD4 circulants était variable, compris entre 700/mm³ et moins de 100/mm³.

Un copolymère cationique de polyacrylamide réticulé en réseau maillé (EUTROPHIL, Laboratoire ProCytex, 33650 Martillac, France) a été utilisé pour effectuer le comblement des boules de Bichat et des lipotrophies temporales. Ce produit a obtenu le marquage CE en avril 2003 pour cette indication.

Quatre ml de produit ont été injectés à chaque séance. Le nombre de séances a varié de 3 à 11 selon le degré de lipotro-

Produits de comblements

- Copolymère cationique de polyacrylamide réticulé en réseau maillé (Eutrophil®)
- Biodégradable à 5 ans
- 81 patients évalués (essai ouvert pilote) dont 10 par écho dermique + pli cutané
- 3-11 séances
- Suivi 6-24 mois
- À suivre ... versus New Fil ou Bio Acalmid ?

« Choisir c'est renoncer... »