

# « Best Of » en Infectiologie

## Pathologies associées au VIH

4ème Edition  
19 octobre 2007

S Matheron  
Service des maladies infectieuses et tropicales  
Hôpital Bichat-Claude Bernard  
Université Paris Diderot

# Programme en 15 minutes .....

- Mortalité
- Infections opportunistes
- Affections malignes
- Paludisme,
- Atteintes rénales
  
- Mais pas....
  - les effets secondaires des ARV
  - les co-infections VHB, VHC, tuberculose, cryptococcose...  
*(cf programme de la journée)*

# **Mortalité**

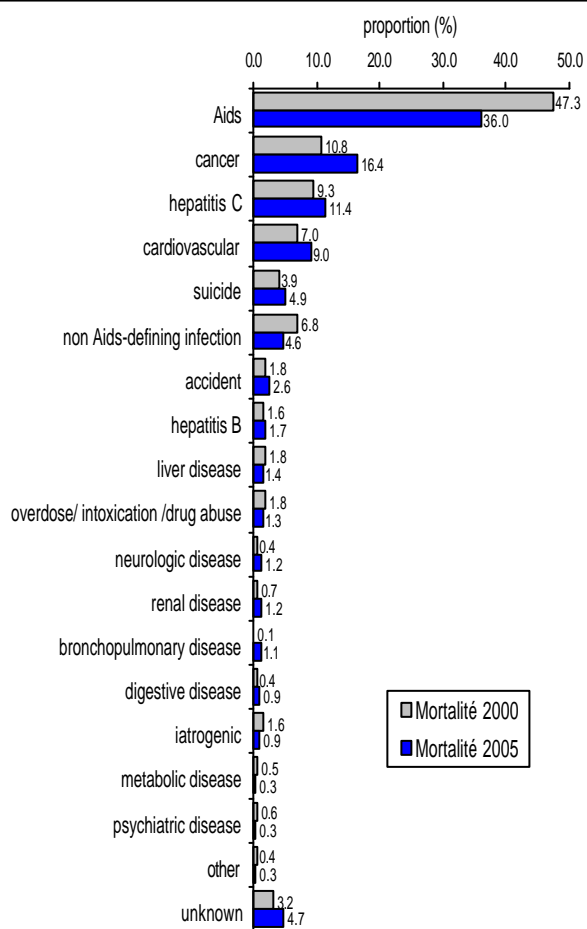
## **Causes de décès**

# Causes de décès chez les patients VIH : Enquête Mortalité 2005 en France

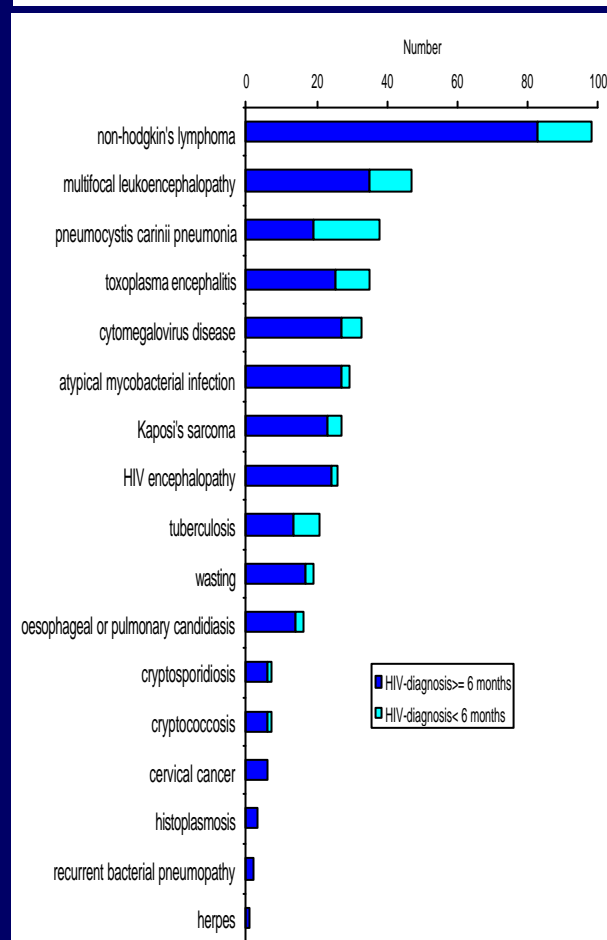
- principales causes (55%) de décès par SIDA (n = 337)
  - lymphome NH (n = 98)
  - LEMP (n = 48)
  - pneumocystose (n = 38)
- première cause de décès en cas de diagnostic récent de SIDA
  - pneumocystose
- dernier taux de CD4 connu avant le décès
  - 94/mm<sup>3</sup> en 2000
  - 170/mm<sup>3</sup> en 2005
- traitement ARV avant décès : 81 %

Lewden C, CROI 2007, Abs. 976

Evolution de la distribution des causes de décès, adultes infectés par VIH 2000 (n=964) et 2005 (n=937)



Décès par pathologie liée au sida (n=337) en fonction du délai depuis le diagnostic VIH



Pathologies associées au VIH

# Type of AIDS-Defining event diagnosed strongly associated with risk of mortality in the ART Cohort Collaboration

Mocroft.A et al, 14th CROI, abstract 80

Etude rétrospective ART CC  
(16 cohortes Europe, USA)

32 420 pts sans SIDA à J0 HAART

37 ans  
75% hommes

HAART 3 ARV 86%, 4 ARV 14%

À J0  
- CD4 : 250/mm<sup>3</sup>  
- CV : 4.81 log

Suivi : 42 mois



## ART Cohort Collaboration (ART-CC) Événements classant SIDA et mortalité observés après l'initiation de HAART (3)

12

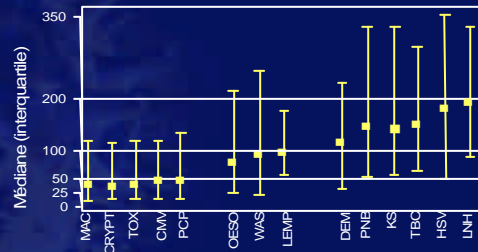
Risque relatif ajusté de décès pour chaque type d'événement SIDA



## ART Cohort Collaboration (ART-CC) Événements classant SIDA et mortalité observés après l'initiation de HAART (2)

11

CD4 (/mm<sup>3</sup>) au moment du diagnostic SIDA selon le type d'événement



MAC : *Mycobacterium avium* ; CRYPT : cryptococcose ; TOX : toxoplasmose ; CMV : cytomegalovirus ; PCP : pneumocystose ; OESO : candidose oesophagienne ; WAS : cachexie ; LEMP : leucoencéphalopathie multifocale progressive ; DEM : démence liée au VIH ; PNB : pneumonie bactérienne ; KS : kaposi ; TBC : tuberculose ; HSV : herpes ; LNH : lymphome non hodgkinien

Mocroft A, CROI 2007, Abs. 80

MAC : *Mycobacterium avium* ; CRYPT : cryptococcose ; TOX : toxoplasmose ; CMV : cytomégalovirus ; PCP : pneumocystose ; OESO : candidose oesophagienne ; WAS : cachexie ; LEMP : leucoencéphalopathie multifocale progressive ; DEM : démence liée au VIH ; PNB : pneumonie bactérienne ; KS : kaposi ; TBC : tuberculose ; HSV : herpes ; LNH : lymphome non hodgkinien

Le risque de décès est très différent selon l'événement SIDA

Mocroft A, CROI 2007, Abs. 80

ajustement sur cohorte, sexe, groupe de transmission, HAART, âge, date d'initiation HAART, CD4 et charge virale J0

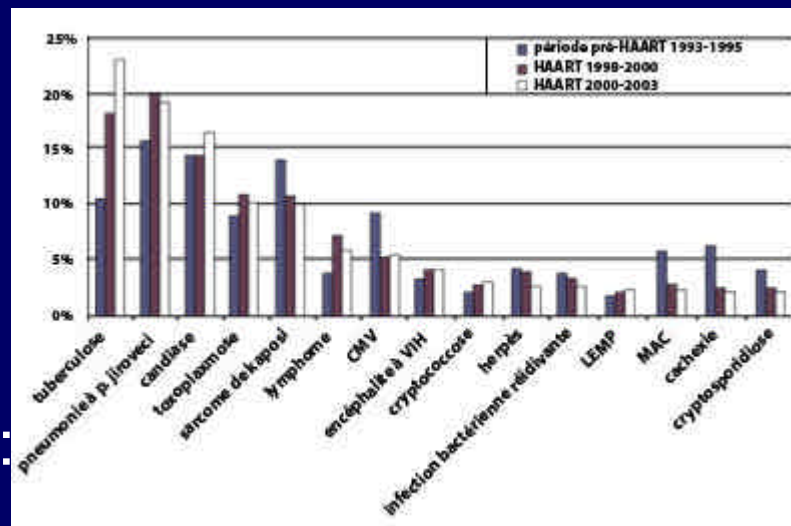
Best of 2007  
Pathologies associées au VIH

# Survival after the First AIDS-defining Illness and causes of death before and after potent ART. Results from the French Hospital Database on HIV

Grabar S, 14th CROI 2007, Abs. 525

- FHDH
- 3 périodes
  - 1993-1995
  - 1998-2000
  - 2001-2003
- Diminution du risque de décès :
  - RR 0.27 (IC 95% 0.24-0.30)
- Risque de décès
  - après 1er évènement classant SIDA /5 (39% vs 8%)
  - Par cause non liée au SIDA /2 (17% vs 9%)
- Evènements classant SIDA (2001-2003)
 

– Tuberculose en 1ere place	22.7%
– Pneumocystose	19%
– Candidose oesophagienne	16%



# CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment (SMART) Study Group

*N Engl J Med. 2006 Nov 30;355(22):2283-96.*

- 5472 pts

	groupe Ttt intermittent 2720	groupe ttt continu 2752
--	---------------------------------	----------------------------

- Suivi 16 mois

- IO, décès n (p100pa)                      120 (3.3)                      47 (1.3)

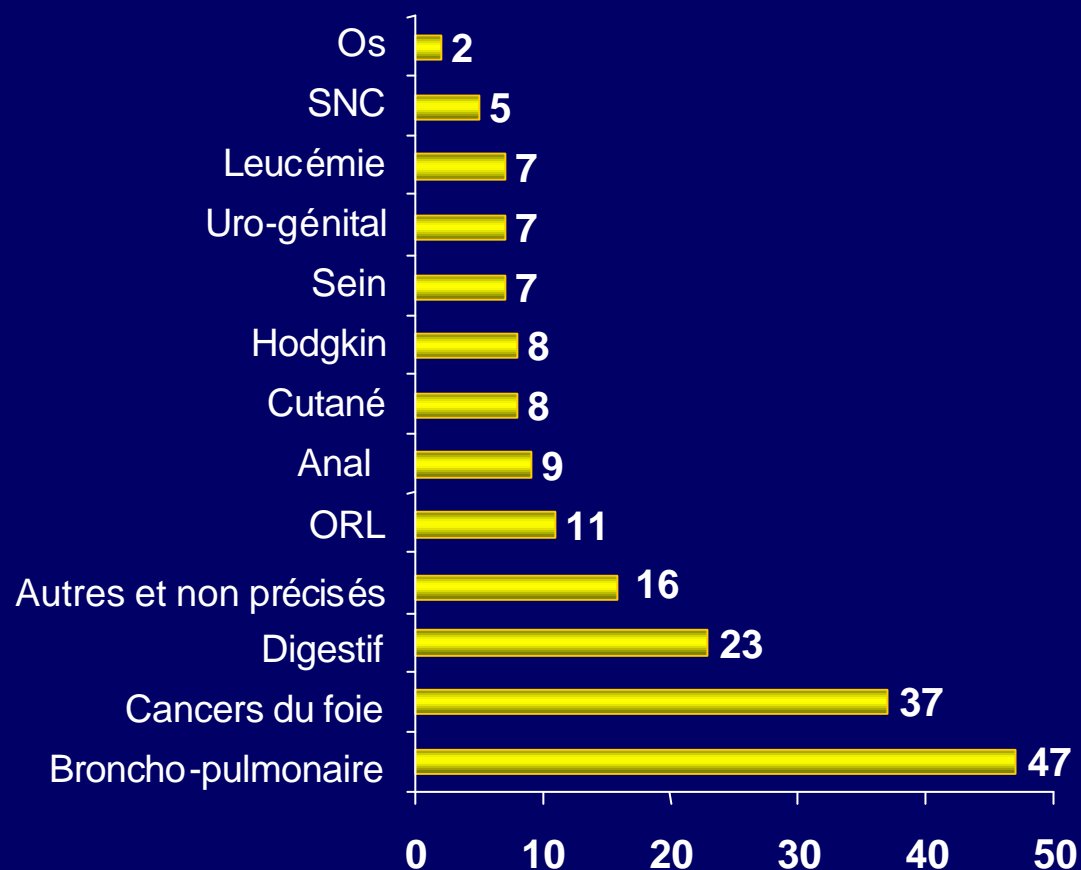
- HR IO, décès : 2.6 (IC95% 1.9-3.7)  $p < 0.001$   
après ajustement sur dernier chiffre de CD4 et dernière charge virale  
HR -> 1.5
- HR décès : 1.8
- HR décès de cause vasculaire, rénale, hépatique : 1.7

# Affections malignes

# Causes de décès chez les patients VIH : Enquête Mortalité 2005 en France

*Lewden C, CROI 2007, Abs. 976*

Répartition des 187 cancers non classant SIDA à l'origine du décès



# Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study

*Silverberg MJ et al, AIDS, 2007, 21 : 1957-63*

- Cancers non liés au SIDA plus fréquents que ceux liés au SIDA
  - 5472 pts
  - cancers c/o 70 patients
  - plus fréquents dans le bras ttt intermittent (11.6 vs 7.6/1000 pa; **HR 1.5**)
  - plus souvent causes de décès (3.5 vs 1.6/1000 pa; **HR 2.2**)

cancers	13 liés au Sida	58 non liés au Sida
taux bras ttt intermittent vs bras ttt continu /1000 pa		
– cancers	3 vs 0.5 <b>HR 5.5</b>	8.8 vs 7.1
– SK	1.9 vs 0.3	
– Lymphomes	1.1 vs 0.3	
LNH	0.5 vs 0	
– Cause de décès	0.5 vs 0.3	3 vs 1.4 <b>HR 1.8</b>
localisations les + fréquentes		peau, poumons, prostate

# Higher incidence of non-AIDS-Defining malignancies in HIV-infected veterans vs HIV-uninfected veterans

*Baldimo.RJ et al, 47th ICAAC, abst H-1721*

- Etude rétrospective 1997-2004

	VIH	non VIH	
– n patients	33 420	66 840	
– Suivi (ans)	5.1	6.4	IRR
– C. non liés au Sida	2127	3139	1.6
• <b>Poumons</b>	<b>503</b>	<b>604</b>	<b>2</b>
• Prostate	443	1042	1
• <b>Anal</b>	<b>195</b>	<b>29</b>	<b>14.9</b>
• <b>Foie</b>	<b>172</b>	<b>144</b>	<b>2.8</b>
• <b>Hodgkin</b>	<b>135</b>	<b>62</b>	<b>4.6</b>
• Melanome	96	124	1.7

Ajustement sur âge, race, sexe

- CD4

- plus bas

- chez pts avec VIH et cancer qu'avec VIH sans cancer

- » (249 vs 270; p=0.02)

- chez pts avec VIH et cancer anal, Hodgkin qu'avec VIH sans cancer anal, Hodgkin

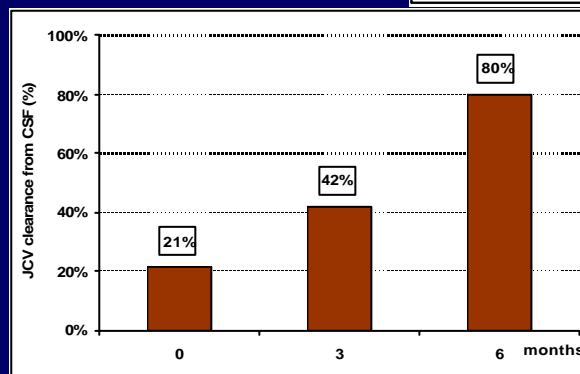
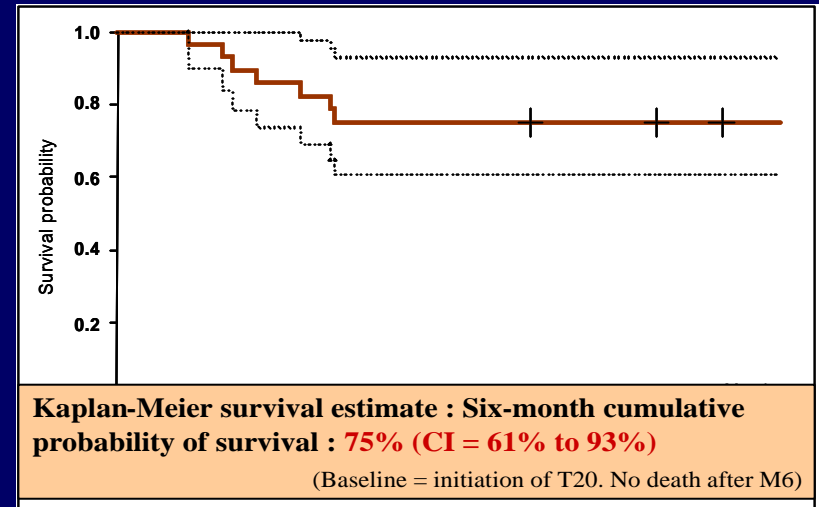
- Plus élevés chez pts avec VIH et cancer de la prostate

# **Leucoencéphalite Multifocale Progressive**

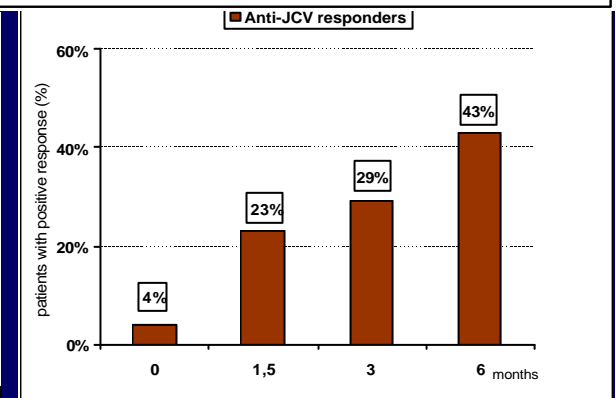
# Recovery of anti-JCV specific T cell responses and better survival on intensified ART in HIV-1 infected patients with Progressive Multifocal Leucoencephalopathy : the ANRS 125 trial

*J Gasnault, CROI 2007, IAS 2007*

- **Etude ouverte multicentrique**  
4/2005 – 12/2006
- Patients avec LEMP récente (< 90j) Dg confirmé par comité indépendant
- **Traitement : T20 6 mois +**  
TDF/FTC, EFV, LPV/rtv (pt naif),  
> 3 ARV pt pré-traité
- 28 patients analysés  
– 7 décès avant M6



**ANRS 125 Trial : Evolution of JCV DNA in the CSF**  
Proportion of patients BDL : **80% at M6**



**Significant restoration of Anti -JCV CD4 T cell responses :**  
Increase in % responders from 4% at the baseline to 29% at M3 (p=0.03) and to 43% at M6 (p=0.008).

# Leishmaniose

- The role of splenectomy in HIV-infected patients relapsing visceral leishmaniasis. *Troya.J et al, Parasitology, 2007; 134(pt5): 621-4*

intérêt pour corriger les anomalies hématologiques, diminuer les besoins transfusionnels, mais n 'empêche pas les rechutes

- Long term failure of miltefosine in the treatment of refractory visceral leishmaniasis in AIDS patients.  
*Troya.J et al, Scand J Infect Dis, 2007; in press*

### Etude retrospective

4 patients traités (stade C, CD4 69, 3 à 7 rechutes préalables)

Miltefosine 50 mg/j pendant 1 à 12 mois

Echec pour la prévention des rechutes

- Efficacy of liposomal amphotericin B for secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-Infected pts.  
*Molina I, J Antimicrob chemother, 2007 ; 60 54) : 837-42*

Etude rétrospective 2001-2005

17 patients, 21 épisodes de LV

prophylaxie secondaire Ampho B

Suivi médian 14 mois

9 rechutes

Probabilité de non rechute

M6 89.7%

M12 79.1%

M24 55.9%

M36 79.1%

c/o non rechuteurs augmentation des CD4 +102 à M12, + 126 à M24

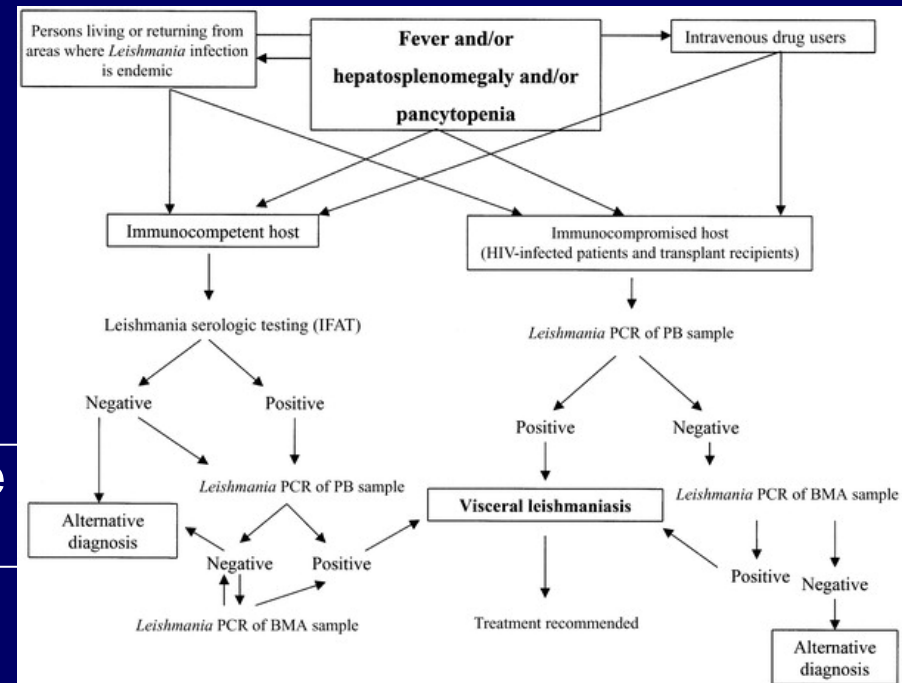
# Clinical use of PCR performed on peripheral blood and bone marrow samples for the diagnosis and monitoring of visceral leishmaniasis in HIV-infected and HIV-uninfected patients: A single-center, 8-year experience in Italy and review of the literature

*Antinori.S et al, CID 2007; 44:1602-10*

- 548 pts
- Dg 68 pts (14%)
  - 11 adultes sans VIH,
  - 20 avec VIH,
  - 37 enfants sans VIH
- Comparaison tests Dg classiques et PCR sang et moelle
- Pour le diagnostic d'un 1er épisode sensibilité

- PCR	
sang	98.5%
moelle	95.7%
- Myelogramme	76.2%
- Sérologie	85.5%
- BOM	90.2%

Spécificité PCR 100%



Algorithme proposé pour l'utilisation de la PCR dans le diagnostic d'un 1er épisode de LV

- Confirmation du dg
- Myélogramme si PCR négative

Délai de négativation après traitement : 8-21 sem

Best of 2007

Pathologies associées au VIH

# Paludisme

# Challenges in the prevention, diagnosis, and treatment of malaria in HIV-infected adults in sub-saharan Africa

*Brentlinger PE, Behrens CB, Kublin JG  
Arch Intern Med, 2007; 167 (17): 1827-36*

- Revue des guidelines pour traitement du paludisme et/ou infection VIH; PubMed depuis 1990 (Femmes enceintes exclues)
- 6 articles sur présentation clinique de la co-infection paludisme/VIH
- 10 syndromes cliniques ou biologiques communs aux 2 infections
- 12 antipaludiques avec interactions pharmacologiques ou toxiques avec ARV
  - Augmentation de la charge virale, persistant jusqu'à S8 de l'accès palustre, même bien traité
  - Augmentation du risque de transmission du VIH
  - Variation du nombre de CD4
  - Risque d'erreurs diagnostiques
  - Nécessité de surveillance rapprochée et prolongée de la réponse au Ttt du paludisme
- Conclusion : nécessité de recherche permettant de définir les meilleures pratiques en termes de prévention, diagnostic, et prise en charge de la co-infection

# Atteintes rénales

# HIV-1 infection and the kidney: an evolving challenge in HIV medicine

*Mayo Clin Proc, 2007; 82: 1103-16*

- IRA fréquente,
  - OR ajusté : 4.6 avant HAART vs 2.8 depuis HAART
  - associée à primo-infection, et néphrotoxicité médicamenteuse
- HIVAN (HIV-associated nephropathy)
  - Microalbuminurie 19 à 30%
  - cause la + fréquente d'IRC chez pts africains américains
  - répond à HAART
- Maladie rénale à complexes immuns
- Microangiopathie thrombotique
- Toxicité médicamenteuse
- Fréquence croissante des pathologies non associées au VIH
  - Diabète, HTA, pathologie vasculaire
  - Prévention, contrôle possibles
- Pts avec IRC terminale et ARN- VIH plasm indétectable sous HAART doivent être évalués pour transplantation rénale
  - Survie comparable à celle de patients non infectés par VIH

## High prevalence of renal impairment among HIV-infected individuals : several risk factors identified

*Morlat P, 4th IAS abstr MOPEB066*

- Etude transversale, cohorte Aquitaine ANRS CO3
  - 2588 pts (janvier 2004-aout 2006)
- Insuffisance rénale (Cl créatinine < 80 ml/mn): 22.6%
  - sévère (0.3%) terminale (0.2%)
- Facteurs associés au risque d'IR (analyse multivariée)
  - Âge, sexe féminin, IMC bas, progression au stade Sida, exposition >1an au tenofovir

## Fréquence et facteurs de risque d'IRC, cohorte EuroSIDA

*Mocroft A, 14th CROI, 2007, abstr 828*

- 4474 patients
  - IR (cl créatinine < 60 ml/mn) : 3.5%
  - Facteurs associés au risque d'IR (analyse multivariée)
    - Âge, exposition IDV, TDF
- 120 IDV et 60 TDF/158 pts