

**Quel est le rôle du VIH dans les  
"complications" ?  
(et comment les réduire ?)**

**Pr Bruno Hoen  
CHU Besançon**

# Incidence des cancers chez les personnes infectées par le VIH aux USA

- Calcul et standardisation de l'incidence des cancers dans deux cohortes (HOPS et ASD) : 59 000 patients
- Comparaison avec les données du projet SEER (réunion de plusieurs registres de cancers américains) et calcul de ratios d'incidence)

Type de cancer	Population VIH (HOPS + ASD)			Taux d'incidence observé dans SEER (IC 95 %)	Rapport de taux d'incidence (IC 95 %) VIH standardisé /observé dans SEER
	n cas	Années-patient	Taux d'incidence standardisé (IC 95%)		
Maladie de Kaposi	2497	175 843	1 167,1 (1 151,0 – 1183,7)	3,3 (3,3 – 3,4)	353,7 (338,6 – 369,4)
LMNH	1 023	180 212	524,9 (514,1 – 536,2)	18,3 (18,2 – 18,5)	28,7 (26,9 – 30,5)
Col utérin	95	43 285	223,2 (212,3 – 235,8)	13,1 (12,9 – 13,3)	17,0 (13,9 – 20,7)
Anus	78	181 064	25,6 (23,0 – 28,7)	1,4 (1,3 – 1,4)	18,3 (13,6 – 24,2)
Maladie de Hodgkin	102	180 981	57,6 (53,7 – 62,2)	3,3 (3,2 – 3,4)	17,5 (14,4 – 21,1)
Foie	49	181 187	20,5 (18,3 – 23,3)	4,6 (4,5 – 4,7)	4,5 (3,2 – 6,1)
Testicule	22	137 599	25,7 (21,5 – 31,4)	7,8 (7,6 – 7,9)	3,3 (2,3 – 4,5)
Mélanome	38	181 126	36,9 (32,8 – 42,2)	17,8 (17,7 – 18)	2,1 (1,6 – 2,6)
ORL	66	181 092	30,9 (28,1 – 34,3)	15,8 (15,6 – 15,9)	2,0 (1,5 – 2,5)
Poumon	163	181 123	90,7 (86,1 – 95,9)	57,4 (57,1 – 57,7)	1,6 (1,4 – 1,8)
Colon - rectum	74	181 078	49,4 (45,2 – 54,5)	41,8 (41,6 – 42,1)	1,2 (0,9 – 1,4)
Rein	24	181 161	10,6 (8,6 – 13,2)	11,6 (11,5 – 11,7)	0,9 (0,6 – 1,4)
Sein	36	43 462	103,6 (95,7 – 113,8)	151,0 (150,3 – 151,7)	0,7 (0,5 – 0,9)
Prostate	34	137 568	42,6 (39,4 – 46,7)	146,9 (146,2 – 147,5)	0,3 (0,2 – 0,4)

# **VIH et Complications Osseuses**

---

# Les complications osseuses liées au VIH

## De nombreux facteurs en cause

- Diminution de la formation osseuse
- Résorption osseuse augmentée
- Réduction de la densité minérale osseuse
- Diminution de la sécrétion de PTH
- Altération de la 1 $\alpha$  hydroxylation de la 25(OH)D
- Hypocalcémie ou hypercalcémie
- Hypogonadisme latent ou symptomatique
- Toxicité médicamenteuse

# Osteopenia in HIV-infected men

- Bone mineral density (BMD) assessed by DEXA
  - 32 drug-naïve
  - 42 NRTIs
  - 147 NRTIS + PI

221 HIV+ men

	Naïve	NRTIs	NRTIs+PI	p
Total BMD t-score	0.58	-0.01	-0.16	0.02
Spinal BMD (g/cm <sup>3</sup> )	1.13	1.06	1.04	0.008
% t-score <-2.5	6	26	25	0.06

# Ostéopénie et ostéoporose

- Etude transversale chez 492 patients VIH+ (cohorte AQUITAINE) : DEXA pour évaluation densité osseuse
- Facteurs associés à ostéopénie et ostéoporose (analyse multivariée)

•Hommes avec ostéopénie/ostéoporose (n = 298) vs DEXA normal (n = 45)				
	Osteopénie (n = 191)		Ostéoporose (n = 107)	
	OR [IC 95 %]	p	OR [IC 95 %]	p
Age (par 10 ans)	1,34 [0,91-1,98]	0,14	2,14 [1,40-3,26]	0,0005
<b>Groupe de transmission</b>				
Homosexualité	1,00	0,10	1,00	0,0005
Hétérosexualité	0,50 [0,21-1,17]		0,33 [0,12-0,90]	
Usage drogue IV	0,46 [0,17-1,26]		0,46 [0,15-1,39]	
Autre	0,29 [0,10-0,87]		0,12 [0,04-0,44]	
IMC < 20,6 kg/m <sup>2</sup>	2,49 [0,74-8,41]	0,14	14,68 [4,20-51,29]	< 0,0001
CV < 500 c/ml	2,06 [1,01-1,98]	0,05	3,19 [1,40-7,29]	0,006
•Femmes avec ostéopénie/ostéoporose (n = 79) vs DEXA normal (n = 49)				
	OR [IC95 %]	p		
Age (par 10 ans)	1,69 [1,10-2,59]	0,02		
Nadir CD4 (/mm <sup>3</sup> )	0,70 [0,54-0,91]	0,008		

# Étude TISSOS-VIH

- **Facteurs de risque d'ostéoporose**

- 74 patients caucasiens (97,4%)
- Antécédent familial de fracture ostéoporotique : 21,0%
- IMC < 19 kg/m<sup>2</sup> : 21 patients (28,0%)
- Consommation de Ca < 1 g/j : 80,6%
- Consommation de tabac : 65,8%
- Consommation excessive d'alcool : 14,5%
- Corticothérapies : 9,2%
- Sédentarité: Absence d'activité physique : 29% et 1 cas d'immobilisation prolongée

- **Résultats biologiques:**

*Marqueurs du métabolisme phosphocalcique*

- **42 carences en 25(OH) vitamine D (61,8%)**
- **1 ostéomalacie**
- **10 "traits ostéomalaciques"**
- 14 hypercalciuries dont 10 évocatrices de tubulopathies
- 6 diabètes phosphorés modérés (hypophos<sup>émie</sup> et hyperphos<sup>turie</sup>/TRP < 85%)

- **Marqueurs hormonaux**

- Hypogonadismes 8 femmes ménopausées et 3 hommes
- 1 hypercorticisme de découverte fortuite
- 4 hyperparathyroïdies secondaires: 1 IR et 3 carence vit D

# BMD is reduced in HIV-infected men irrespective of treatment

	treated with PI	treated without PI	p PI-/PI+	not treated	p NT vs T
number	51	49		48	
age (years)	43 (8)	40 (7)	NS	36 (7)	<b>0.001</b>
weight (kg)	69 (10)	72 (12)	NS	73 (10)	NS
body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	22 (2)	23 (4)	NS	23 (3)	NS
smoking	61%	39%	<b>0.02</b>	56%	NS
<b>lipodystrophy</b>	74%	89%	NS	2%	<b>0.001</b>
<b>Femoral neck : BMD</b>	0.88 (0.12)	1.20 (0.15)	NS	0.97 (0.14)	NS
T-score	- 0.71 (0.93)	- 0.06 (1.26)	<0.04	-0.19 (1.14)	NS
Z-score	-1.36 (0.95)	- 0.12 (1.28)	NS	- 0.70 (1.10)	NS
<b>Lumbar spine : BMD</b>	1.06 (0.12)	1.05 (0.17)	NS	1.11 (0.14)	NS
T-score	- 1.21 (1.41)	- 1.21 (1.41)	NS	- 0.82 (1.15)	NS
Z-score	- 0.82 (1.15)	- 1.30 (1.39)	NS	- 0.85 (1.15)	NS

# Osteoporosis in HIV-infected subjects: A combined effect of HAART and HIV itself? (1)

- ✓ 179 consecutive HIV-infected outpatients (112 males) aged 30-50 years were considered (exclusion conditions: related to bone disturbances )
- ✓ DEXA (WHO osteopenia and osteoporosis criteria) . Logistic regression analysis: BMI, lypodystrophy, HAART duration (4 groups of pts: G1<1 y, n=55; G2 1-3 y, n=30; G3 3-5 y, n=26; G4>5 y, n=68); HCV co-infection, y of HIV time diagnosis, HIV-RNA and CD4+ cell count.
- ✓ Results:
  - ✓ Baseline:
    - Median (IQR) age: 38 y (36-41)
    - CDC stage C: 16.2%
    - Median (IQR) HIV months time Dx: 102 (52-171)
    - Median HAART months duration: 41(0-79)
    - Median (SD) CD4 cell:471 (226)
    - Median (SD) HIV RNA: 2.54 (1.26)

# Osteoporosis in HIV-infected subjects: A combined effect of HAART and HIV itself ? (2)

- ✓ Ninety-six subjects (53.6%) showed osteopenia/osteoporosis.
- ✓ Independent predictive factors of osteopenia/osteoporosis were:

	OR	95%IC	p
• older age (for each y more)	1.11	1.03-1.20	<0.01
• low BMI (for each unit more)	0.82	0.72-0.94	<0.001
• HIV-RNA (for each log <sub>10</sub> more)	1.97	1.26-3.08	<0.01
• HAART duration			
– G2 vs G1	4.52	1.21-16.86	=0.02
– G3 vs G1	4.56	1.13-18.36	=0.03
– G4 vs G1	2.90	0.84-10.03	=0.09

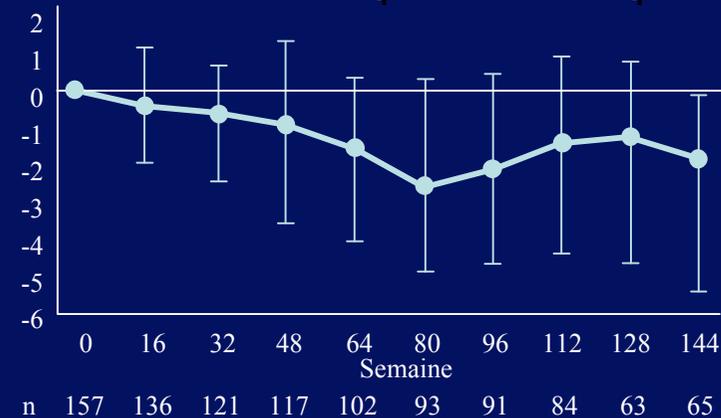
✓ Conclusions:

1. Almost half of our HIV-infected patients had osteopenia/osteoporosis.
2. Traditional risk factors, as low BMI and older age, confirmed to be predictive also in HIV population.
3. HAART and high HIV-RNA levels could be considered additional factors

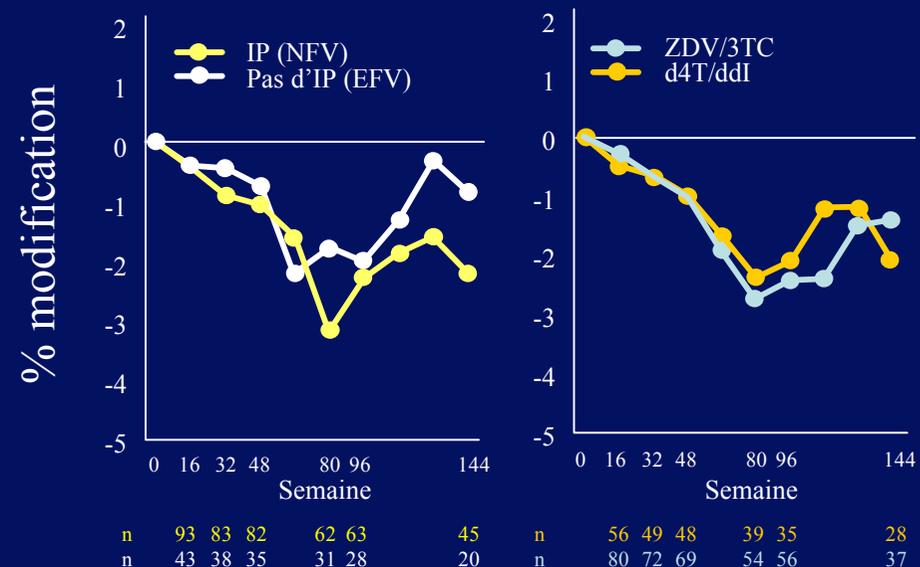
# Ostéopénie sous traitement ARV : liée à la reconstitution immunitaire et/ou à l'effet antiviral ?

- 157 patients naïfs d'ARV inclus dans l'essai ACTG 384 (d4T/ddI ou ZDV/3TC + EFV ou NFV)
- Mesure du contenu minéral osseux total (CMOT) par Dexa-scan corps entier
  - à l'inclusion
  - toutes les 16 semaines
- A l'inclusion, le CMOT
  - ne dépend pas des CD4 ou de la CV VIH
  - est corrélé avec
    - HDL cholestérol
    - Testostérone libre

Evolution du CMOT pour tous les patients



Evolution du CMOT en fonction du traitement ARV



# Risk of Osteonecrosis Associated With Increased Duration of HIV-1 Infection and HAART

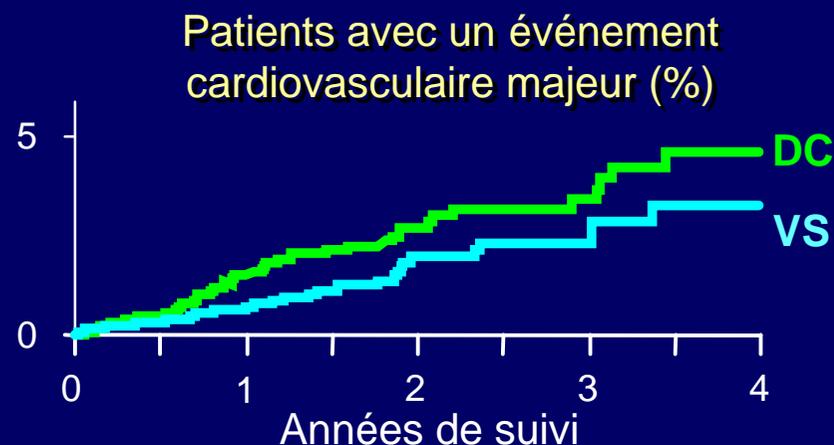
Factor	Incidence/10,000 Person-Years (95% CI)	Adjusted Relative Rate (95% CI)	P Value
Prior AIDS-defining Illness	10.2 (7.7-12.7 )	3.1 (2.0-4.9)	.0001
<b>HAART duration</b>			
• < 12 mos	4.5 (2.4-6.6)	2.6 (1.2-5.9)	.0201
• 12-23 mos	6.9 (4.1-9.8)	4.2 (1.9-9.1)	.0003
• 24-35 mos	6.8 (3.7-9.9)	3.7 (1.6-8.3)	.0019
• 36-47 mos	6.5 (3.0-10.0)	3.6 (1.5-8.5)	.0034
• 48-59 mos	8.2 (3.3-13.0)	3.8 (1.6-9.4)	.0036
• = 60 mos	15.2 (6.6-23.8)	5.1 (2.1-12.6)	.0004
<b>Nadir CD4+ cell count</b>			
• 50-199 cells/mm <sup>3</sup>	5.0 (3.4-6.5)	1.6 (0.9-2.9)	.0910
• < 50 cells/mm <sup>3</sup>	9.3 (6.6-12.0)	1.8 (1.0-3.3)	.0471

# **VIH et Complications Cardiovasculaires**

---

# Essai SMART : le risque d'événements cardio-vasculaires est plus élevé chez les patients du groupe traitement intermittent

- Rappel essai SMART : comparaison de 2 stratégies (VS = traitement continu versus DC = traitement discontinu guidé par les CD4)
- Arrêt de l'essai en janvier 2006 : augmentation du risque de décès ou de maladie opportuniste dans le groupe DC (*NEJM* 2006 ; 355:2283)



Nombre de patients

DC	2752	1306	713	379	10
VS	2720	1292	696	377	10

	DC	VS
Décès de cause cardiovasculaire	7	4
IDM clinique non léthal	12	12
IDM silencieux non léthal	11	5
AVC non léthal	8	3
Atteinte coronarienne nécessitant chirurgie ou procédure invasive	22	14
<b>Totalité événements CV majeurs</b>	<b>48</b>	<b>31</b>

Risque relatif = 1,57 (1,00 -2,46) p = 0,05  
Pas d'effet plus marqué d'une classe d'ARV

- Modifications lipidiques plus défavorables dans le groupe traitement intermittent (DC), particulièrement chez les patients sous INNTI à l'inclusion : relation avec la majoration observée du risque CV dans le groupe DC ?

# Syndrome métabolique chez des sujets VIH+ vs VIH- (cohorte MACS)

- Évaluation 2 fois/an (de 1999 à 2004) de 645 hommes VIH+ et 398 hommes VIH-
- Prévalence du syndrome métabolique supérieure à chaque visite chez VIH+ (20 à 33 %) que chez VIH- (19 à 27 %), RR = 1,43, p = 0,02

Comparaison VIH+ vs VIH-	RR	IC 95 %	p
Syndrome métabolique	1,5	1,14-1,98	0,004
TAs > 130 mm Hg ou TAd > 85 mm Hg	1,04	0,84-1,29	NS
Tour de taille > 102 cm	0,38	0,28-0,53	< 0,001
Glycémie > 1 g/l	1,81	1,38-2,38	< 0,001
Triglycérides > 1,5 g/l	2,81	2,25-3,52	< 0,001
HDL-cholestérol < 0,4 g/l	3,15	2,53-3,92	< 0,001

- Syndrome métabolique (analyse multivariée) associé à
  - taux CD4 bas
  - âge plus avancé
  - traitement par HAART (quelle que soit la classe d'ARV)
- Effet protecteur de la consommation d'alcool
- Effet protecteur de INNTI sur baisse HDL-C,
- RTV associé à hyperglycémie
- Hypertriglycéridémie observée avec toutes les classes d'ARV

# Épaisseur de l'intima-média carotidienne : étude longitudinale prospective (ACTG 5078)

- Comparaison de 3 cohortes appariées sur facteurs de risque cardio-vasculaire :
  - VIH+ sous IP > 2 ans (n = 44)
  - VIH+ sans IP (n = 45)
  - VIH- (n = 45)
- Mesure épaisseur intima-média carotidienne (EIMC) à J0, S24, S48, S72, S96, S144
- A J0 :
  - pas de différence EIMC entre les groupes
  - facteurs de risque EIMC élevée : âge, triglycérides élevés, HDL-chol bas, IMC
- Progression médiane EIMC à 3 ans non différente entre les 3 groupes
- Facteurs associés à EIMC élevé à J0 chez patients VIH+ : hyperglycémie, élévation CRP ultrasensible, durée IP, usage ritonavir à J0
- Facteurs associés à progression EIMC chez VIH+ : hyperinsulinémie, durée IP, usage d4T lors du suivi
  - toutefois, l'épaississement de l'IMC est modéré : + 0,0004 mm par année additionnelle d'exposition aux IPs
- **Conclusion :**
  - 1) épaississement IMC non différent chez VIH+ et VIH-
  - 2) rôle plus important des facteurs classiques de risque cardio-vasculaire que de l'infection VIH ou du traitement ARV

# Lipodystrophie et troubles métaboliques : prédisposition génétique ?

- Un immense champ d'investigation !
- Des études diverses et (souvent) contradictoires
- Gène Résistine
  - Polymorphisme associé à la survenue de troubles métaboliques sous HAART<sup>(1)</sup>
- Gène MDR1 3435C > T
  - Génotype TT associé à un moindre risque de lipohypertrophie tronculaire et à risque majoré d'augmentation du cholestérol non-HDL<sup>(2)</sup>
- Gène FAS-670A > G
  - Génotype AG protège de la lipoatrophie<sup>(3)</sup>
- Gène APOC3-455T > C
  - Génotype CT augmente le risque de lipoatrophie<sup>(2)</sup>
- Association de polymorphismes de plusieurs gènes (APOE/APOC3/APOA5/CETP/ABCA1) influence l'hypertriglycéridémie observée sous RTV<sup>(4)</sup>

# **VIH et Complications Rénales**

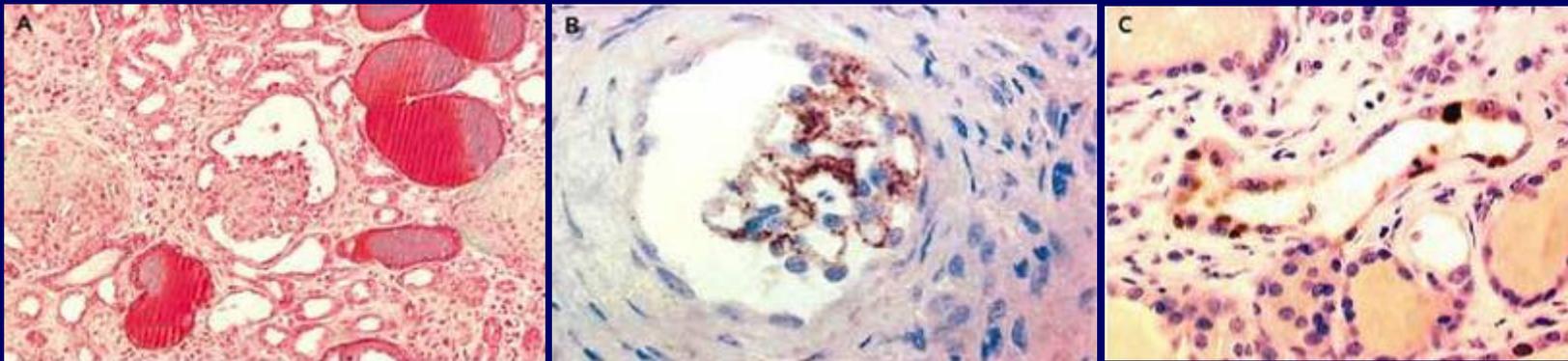
---

# Anomalies rénales chez les patients VIH

	Méthodologie	Incidence des anomalies rénales
<ul style="list-style-type: none"> <li>Fisher <i>et al</i> 2001</li> </ul>	Essai clinique randomisé double aveugle N= 505 pts ADV 120 mg + traitement optimisé vs traitement optimal	<b>Bras placebo : 11% pts avec élévation de la créat et 8% avec hypophosphatémie</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Szcezech <i>et al</i> 2002</li> </ul>	Cohorte prospective N = 2057 pts VIH+ réalisée en 1994, suivi pendant 4 ans	Protéinurie : 32% Doublement créatinine : 2,1% CD4<200/mm <sup>3</sup> à J0 : facteur prédictif d'IR
<ul style="list-style-type: none"> <li>Gardner <i>et al</i> 2003</li> </ul>	Cohorte prospective N = 885 pts VIH+ vs 425 pts VIH-	<b>Protéinurie &gt; 2+ ou créat &gt; 1,4 mg/dL : 7,2% VIH+ vs 2,4% VIH-</b> <b>Anomalies rénales : 15,6% VIH+ vs 4,3% VIH-</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wyatt <i>et al</i> 2006</li> </ul>	Cohorte rétrospective N = 52580 pts en 1995 (pré-HAART) et 25114 pts en 2003 (post-HAART)	<b><u>Incidence insuffisance rénale aiguë (IRA) vs non VIH+ :</u></b> <b>Pre-HAART : OR = 4,62</b> <b>Post-HAART : OR = 2,82</b> <b><u>Facteurs prédictifs d'IRA post-HAART :</u></b> Age, diabète, atteinte rénale chronique, insuffisance hépatique aiguë ou chronique ou co-infection par hépatite
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bagnis <i>et al</i> 2006</li> </ul>	Cohorte rétrospective réalisée en 2001 N = 1219 pts VIH+	Hypophosphatémie : 17% Hypokaliémie : 5,6% Acidose : 13% IR : 4%

# Néphropathies spécifiques associées au VIH

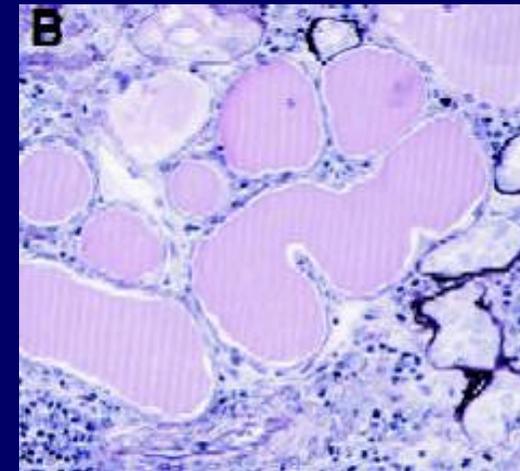
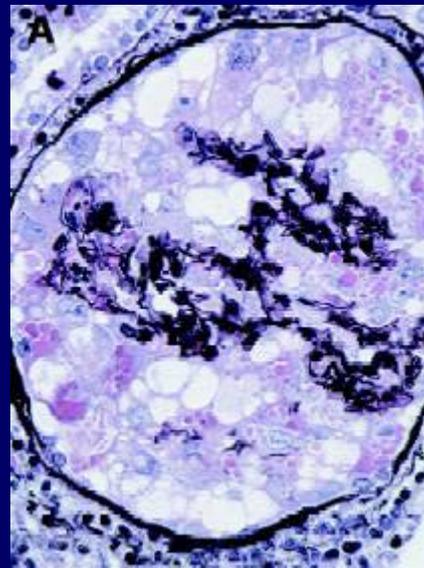
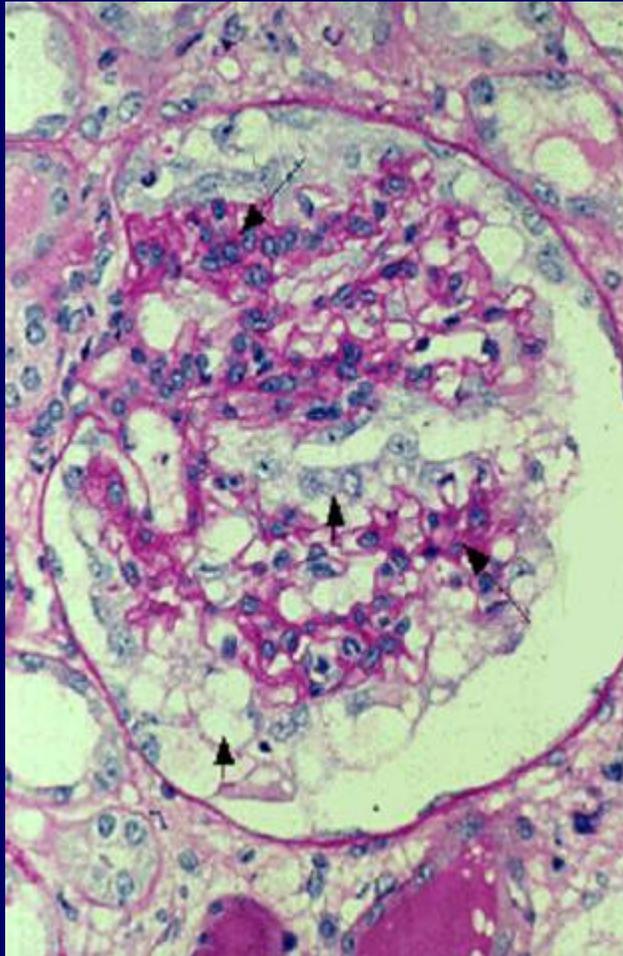
- Ce sont en général des **glomérulopathies** dont la principale est l'HIVAN (*HIV-associated nephropathy*)
- Elle se traduit cliniquement par : **protéinurie sévère, insuffisance rénale** (habituellement non accompagnée d'œdème et d'hypertension)



Les lésions anatomopathologiques de l'HIVAN concernent différentes structures du rein : glomérule, tubule, tissu interstitiel: **glomérulosclérose** (hyalinose segmentaire et focale) avec effondrement du peloton capillaire glomérulaire, **dilatations microkystiques tubulaires**, infiltration lymphocytaire interstitielle et **fibrose interstitielle**.

# HIVAN

- Collapsing FSGS
- Tubular microcysts
- Interstitial fibrosis
- Interstitial inflammation



# Prise en charge de l'HIVAN

- Absence de données issues d'essais randomisés, contrôlés
- Glucocorticoïde
- ACE inhibiteurs
- **HAART – quel que soit le nombre de CD4**
- Dialyse
- Transplantation

# Protéinurie et insuffisance rénale chez les femmes VIH+ (Women's Interagency HIV Study; WIHS)

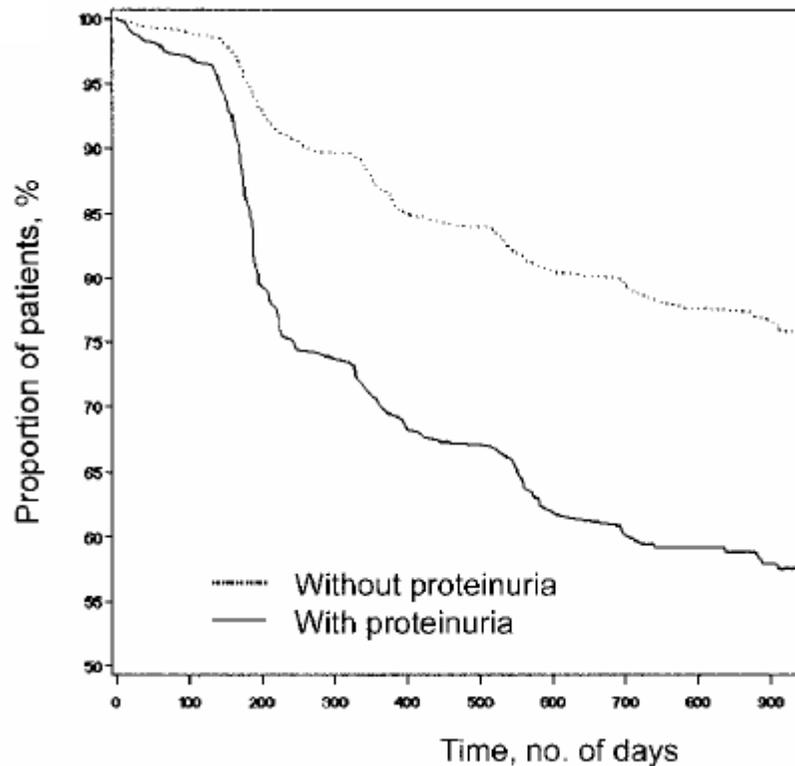
- Etude prospective d'une cohorte US de 2057 femmes VIH positives
- Suivi biennuel : analyse d'urine et créatininémie
- 5 ans de suivi (1995-2000)
- Prévalence de la **protéinurie à la baseline : 34,1 %**
- 2,1 % des femmes ont eu un doublement de la créatininémie au cours du suivi

## Sous-groupe des patientes avec une protéinurie

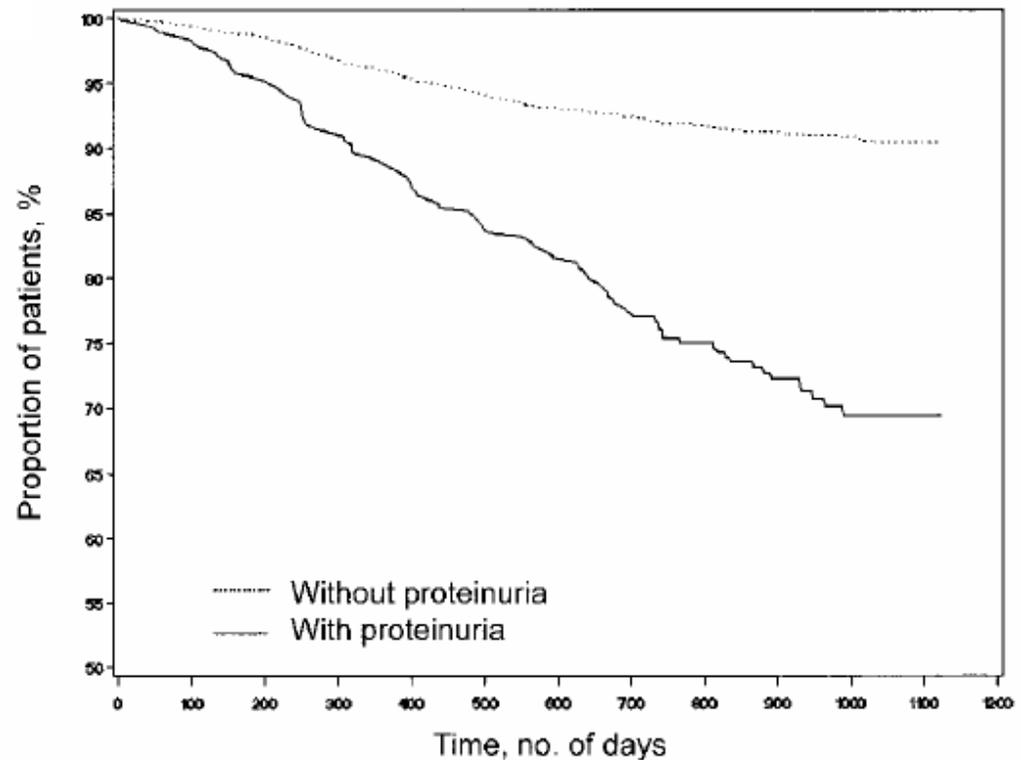
Doublement de la créatininémie	CD4 < 200	CD4 ≥ 200
▪ 30 mois	11 %	2 %
▪ 54 mois	16 %	5 %

# Renal Disease and Outcomes among HIV-Infected Women Receiving or Not Receiving ART

2038 HIV-infected women, before HAART era



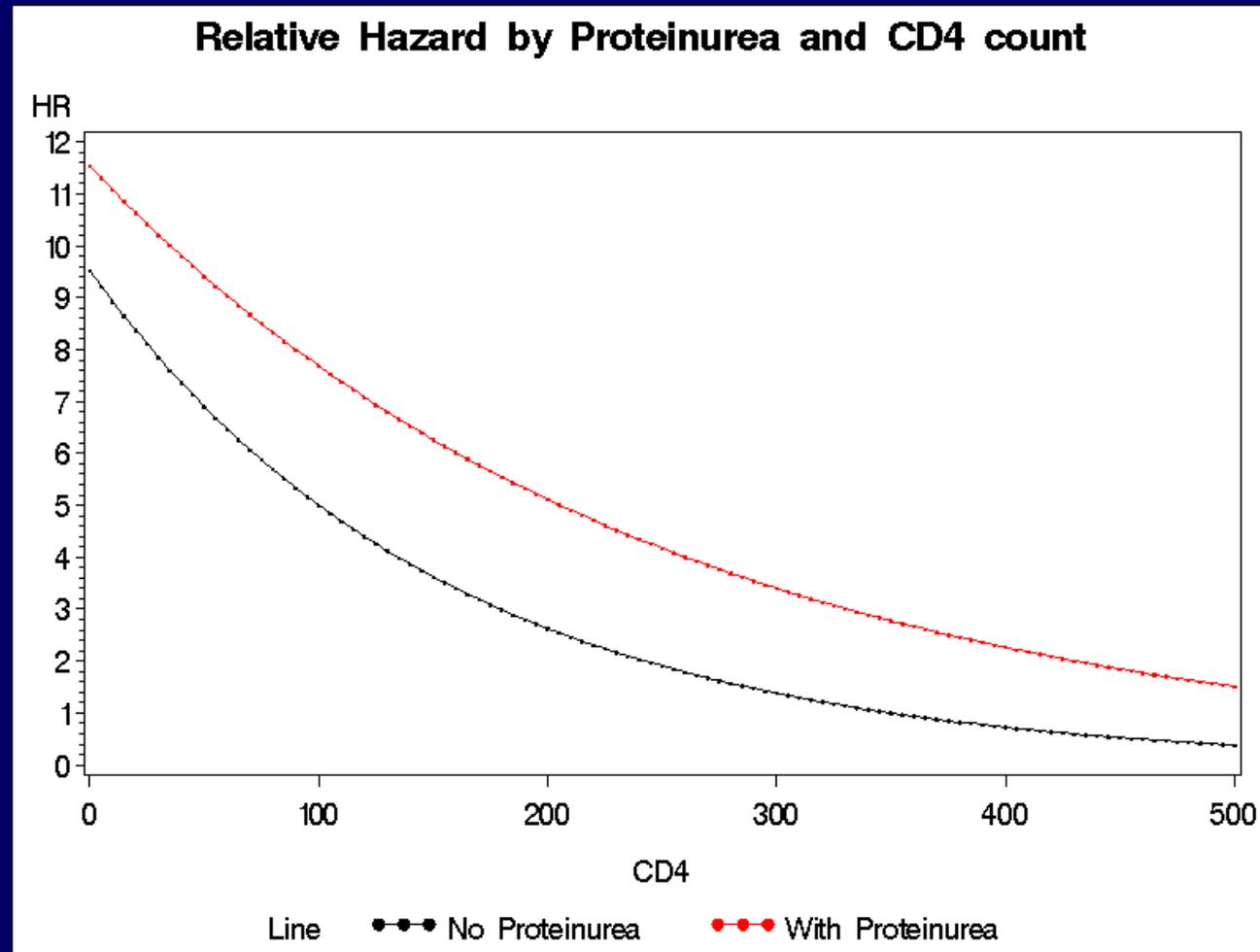
Time to AIDS



Time to death

# Risque relatif de décès avant la diffusion des HAART

Risque de décès (Hazard ratio)



# Développement d'une protéinurie ou augmentation de la créatininémie chez des femmes VIH positives

- *HIV Epidemiology Research Study (HERS)*
- Étude prospective de l'histoire naturelle de 885 femmes infectées par le VIH et de 425 femmes VIH négatives à haut risque
- Recrutées d'avril 1993 à janvier 1995 et évaluées à intervalles de 6 mois (incluant analyse d'urine et créatininémie) jusque mars 2000

Fin de l'étude	VIH +	VIH -
Protéinurie	<b>17,8%</b>	5,5%
Créatininémie > 14 mg/L	<b>5,3%</b>	1,4%

# Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: risk factors and impact on in-hospital mortality

- Adultes pris en charge dans les services hospitaliers de court séjour de l'Etat de New-York **en 1995 (pre-HAART) ou 2003 (post-HAART)** et identifiés à partir des bases de données officielles.
- Comparée aux patients non infectés par le VIH, **l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë chez les patients infectés par le VIH était augmentée :**
  - OR ajusté = **2,82 (IC95% 4,30–4,95)** pour la période post-HAART
  - OR ajusté = **4,62 (IC95% 2,66–2,99)** pour la période pré-HAART

# Conclusions

- Il est indiscutable que certaines "complications des traitements antirétroviraux" sont, au moins partiellement, des complications de l'infection à VIH.
- C'est en particulier le cas des complications osseuses et rénales observées chez le sujet infecté par le VIH, même en l'absence de traitement antirétroviral.
- La survenue de ces complications peut même être prévenue/corrigée par le traitement antirétroviral.
- Il y a de bonnes indications de traitement antirétroviral autres qu'immunovirologiques...
- ... Encore un argument supplémentaire pour ne pas trop retarder la mise en route d'un traitement antirétroviral