

# « Best of » Pathologies associées au VIH

S Matheron  
Service des maladies infectieuses et tropicales  
Hôpital Bichat – Claude Bernard  
Faculté Denis Diderot, Paris 7

# Pathologies associées au VIH

- Infections opportunistes
- IRIS
- Néoplasies
- Mortalité
- Paludisme
- (VHB, VHC)
- (Effets secondaires des ARV/ lipodystrophie )
- (IST)
- (Dermatologie)

## Factors Associated with the Development of Opportunistic Infections in HIV-1–Infected Adults with High CD4+ Cell Counts: A EuroSIDA Study

Etude des facteurs prédictifs de survenue de groupes d'IO à un nombre de CD4 plus élevé que classiquement

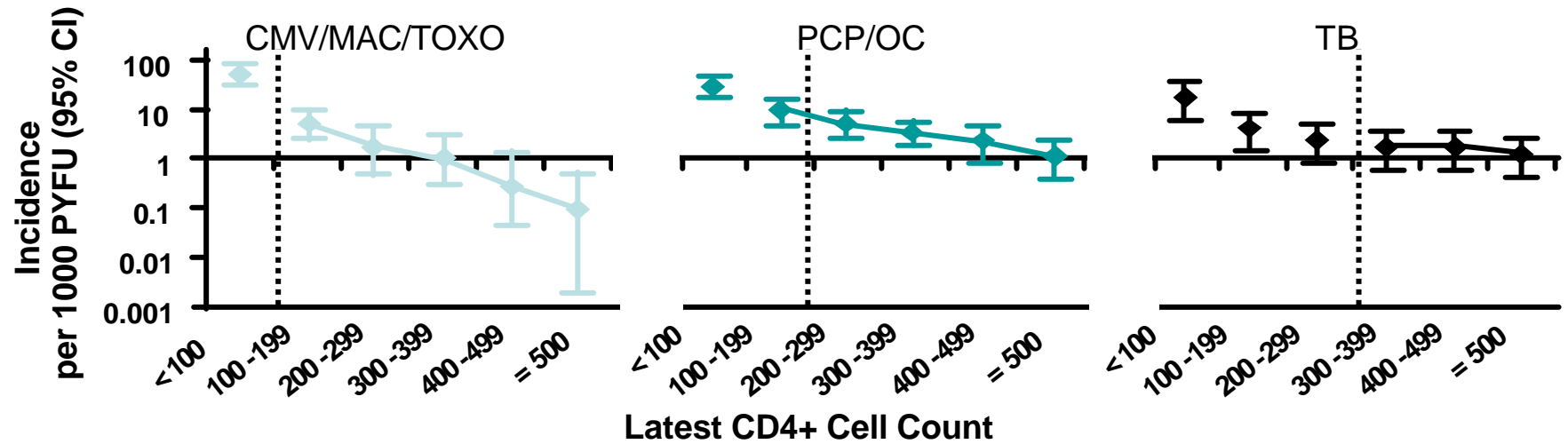
- group 1 ( $\geq 100$ ) : CMV, MAI, Toxoplasmose (71/ 9219 : 0.8%)
- group 2 ( $\geq 200$ ) : PCP, candidose oesophagienne (125/ 7934 : 1.6%)
- group 3 ( $\geq 300$ ) : Tuberculose (36/ 7838 : 0.46%)

- Evènements rares
- Facteurs prédictifs
  - Trithérapie
  - groupes 1 et 2: compte CD4 récent
  - groupe 3 : UDIV

*Daria Podlekareva, JID, 2006;194:633-641*

S Matheron  
'Best of 'en Infectiologie 2006

### Incidence of OIs and Latest CD4+ Cell Count



.....Threshold above which these OIs commonly do not appear

Podlekareva D, et al. CROI 2006. Abstract 783.

S Matheron  
 'Best of 'en Infectiologie 2006

## A Comparison of Miltefosine and Sodium Stibogluconate for Treatment of Visceral Leishmaniasis in an Ethiopian Population with High Prevalence of HIV Infection

*Ritmeijer et al, CID, 2006;43:357-364*

- MSF Ethiopie
- 580 pts      miltefosine 100mg/j 28j  
                  SB IM 20mg/kg/j 30j
- VIH: 29%
- Guérison initiale 88%
- Rechutes M6 10% vs 2.4% ( $p < 0.0001$ )
- Cure initiale, mortalité, échec précoce NS en l'absence d'infection VIH
- Échec précoce (18% vs 5%), rechute (25% vs 4.6%) plus fréquents avec miltefosine en cas d'infection VIH
- Risque de mortalité (globale : 6% vs 12%) plus élevé avec SB si sérologie VIH + ou ? (x6)

# A Comparison of Miltefosine and Sodium Stibogluconate for Treatment of Visceral Leishmaniasis in an Ethiopian Population with High Prevalence of HIV Infection

**Table 3. Events during treatment and outcomes of patients with and without HIV coinfection randomized to receive miltefosine or sodium stibogluconate (SSG).**

Value	HIV infected		Non-HIV infected		HIV status unknown		All patients	
	Miltefosine (n = 63)	SSG (n = 44)	Miltefosine (n = 131)	SSG (n = 137)	Miltefosine (n = 96)	SSG (n = 109)	Miltefosine (n = 290)	SSG (n = 290)
<b>Intercurrent event</b>								
Vomiting	41 (65.1)	20 (45.5)	59 (45.0)	26 (19.0)	59 (61.5)	47 (43.1)	159 (54.8)	93 (32.1)
Duration, days	4.1	2.3	2.7	2.2	3.2	2.9	3.25	2.58
Drugs withheld, n/N (%)	3/41 (7.3)	7/20 (35.0)	3/59 (5.1)	3/26 (11.5)	8/59 (13.6)	17/47 (36.2)	14/159 (8.8)	27/93 (29.0)
Diarrhea	34 (54.0)	32 (72.7)	57 (43.5)	58 (42.3)	58 (60.4)	63 (57.8)	149 (51.4)	153 (52.8)
Duration, days	4.0	4.5	3.4	3.0	3.6	4.3	3.62	3.84
Pneumonia	21 (33.3)	14 (31.8)	31 (23.7)	41 (29.9)	27 (28.1)	40 (36.7)	79 (27.2)	95 (32.8)
Bleeding	10 (15.9)	9 (20.5)	36 (27.5)	30 (21.9)	18 (18.8)	25 (22.9)	64 (22.1)	64 (22.1)
<b>Initial treatment outcome</b>								
Death	1 (1.6)	3 (6.8)	1 (0.8)	4 (2.9)	4 (4.2)	21 (19.3)	6 (2.1)	28 (9.7)
Initial cure	49 (77.8)	40 (90.1)	123 (93.8)	130 (94.9)	84 (87.5)	84 (77.1)	256 (88.3)	254 (87.6)
Initial failure	11 (17.5)	4 (9.1)	8 (6.2)	7 (5.1)	12 (12.5)	25 (22.9)	33 (11.4)	36 (12.4)
Discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Default	2 (3.2)	7 (15.9)	6 (4.6)	2 (1.5)	2 (2.1)	4 (3.7)	4 (1.4)	6 (2.1)
<b>End-of-treatment outcome</b>								
Death	3 (4.8)	3 (6.8)	1 (0.8)	4 (2.9)	4 (4.2)	21 (19.3)	8 (2.8)	28 (9.7)
Cure	48 (76.2)	40 (90.9)	128 (97.2)	131 (95.0)	80 (83.3)	84 (77.1)	256 (89.1)	254 (87.6)
Failure	1 (1.6)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
Default	2 (3.2)	7 (15.9)	6 (4.6)	2 (1.5)	2 (2.1)	4 (3.7)	4 (1.4)	6 (2.1)
<b>Final outcome</b>								
Final cure	29 (46.0)	25 (56.8)	99 (75.6)	106 (77.4)	46 (47.9)	58 (53.2)	174 (60.0)	189 (65.2)
Relapse	10 (15.9)	5 (11.4)	8 (6.1)	0 (0.0)	8 (8.3)	2 (1.8)	10 (3.4)	7 (2.4)
Death	7 (11.1)	5 (11.4)	1 (0.8)	6 (4.4)	8 (8.3)	23 (21.1)	17 (5.9)	34 (11.7)
Lost to follow-up	11 (17.5)	4 (9.1)	25 (19.1)	25 (18.2)	30 (31.3)	28 (25.7)	69 (23.8)	69 (23.7)

**NOTE.** Data are no. (%) of patients, unless otherwise indicated. Initial treatment outcome refers to outcome after the initial course of treatment, end-of-treatment outcome refers to the outcome after the re-treatment of patients who initially experienced treatment failure, and final outcome refers to the outcome at the 6-month follow-up visit.

S Matheron

'Best of 'en Infectiologie 2006

# Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions

## Revue de la littérature

- Définition
- IO sous-jacentes: CMV, HSV, VZV, HCV, MAI, TB
- Prévalence, délai de survenue/ J0 HAART
  - Etudes de cas : 15-45%, 60j
  - Etudes de patients traités par HAART : 15-25%; 3 mois
  - Tuberculose : 15.1; 15.2/ 100pa
- Facteurs prédictifs
  - CD4 bas ?
  - ARNp J0 ?
  - Délai court entre HAART et traitement curatif IO ?
  - Réponse immuno-virologique : diminution d'ARNp

*S A. Shelburne, M Montes, RJ Hamill, JAC, 2006; 57: 167–170*

S Matheron

'Best of 'en Infectiologie 2006

## Incidence and risk factors for Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort

- Etude rétrospective, Londres
- 199 pts (51% hommes, 59% Africains, 29% caucasiens, 10.5% antillais) recevant HAART
- J0, CD4 : 174/mm<sup>3</sup>, ARNp : 37 830 cp/ml
- IRIS chez 44 pts (23%)
  - Délai médian de survenue: 12 sem (IQR 4-24). 65% ≤ 3 mois
  - 51 évènements ≤ 6 mois (51.5 cas/100 pa)
    - 78% dermatologiques [herpès (50%), condylomes (23%), molluscum contagiosum (9%), VZV (9%)]
    - 4 TB, 1 MAI, 4 VHB, 1 PCP, 1 SK
    - 49% nouvel évènement (25)
    - 51% récurrence (17) ou exacerbation (9)
  - Facteurs prédictifs indépendants:
    - Âge plus jeune
    - CD4 < 10% [vs > 15% OR 2.97]
    - CD4/CD8 < 0.15 [vs >0.3 OR 3.45]

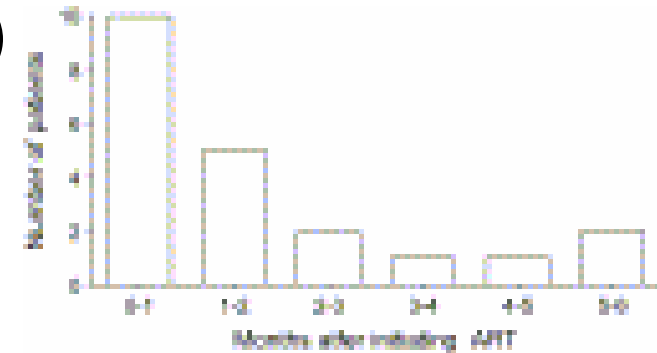
S Matheron

*I Ratman et al, CID, 2006; 42: 418-27* 'Best of 'en Infectiologie 2006



## Immune reconstitution inflammatory syndrome of tuberculosis among HIV-infected patients receiving antituberculous and antiretroviral therapy

- Etude rétrospective (Thaïlande)
- 167 pts
- CD4 : 36/mm<sup>3</sup>
- ARNp : 427 000 cp/ml
- J0 ART à M2.2 du TTT anti TB
- IRIS chez 21 pts (12.6%)
  - TB extrapulmonaire plus fréquente (OR : 8.8)
    - Adenopathies abdominales
  - ≤ 2 mois suivant ART : 15/21
  - Mortalité 9.5% (vs 2.1%, NS)



*Manosuthi, J Infection, 2006 in press*

# Screening HIV-infected individuals for anal cancer precursors lesions : a systematic review

Revue de la littérature

*E Chiao et al, CID, 2006; 43 : 223-33)*

- cancer anal
  - Risque 70/ 100 000 vs 0.8/ 100 000
  - Survie 47-60% à 5 ans vs 70-80%
  - Risque accru d'effets secondaires du traitement
- Frottis de dépistage systématique
  - Sensibilité 69-93%
  - Spécificité 32-59%
  - Valeur prédictive positive augmente de 38 à 78% après 2 ans de dépistage répété (VPN augmente de 46 à 79%)
- Traitement des dysplasies
  - Pas d'étude randomisée
- Effet des HAART
  - Résultats contradictoires
- Prévalence, évolution vers lésions de haut grade
  - 32% à 4 ans si cytologie N vs 52% si dysplasie
- Compliance
- Coût-efficacité (modèle de Markov) dépistage annuel chez homosexuels masculins entraîne une augmentation du rapport CE de 16 600 dollars par année de vie sauvée, id dépistage du cancer colique, prophylaxie PCP S Matheron

## Incidence and risk factors for the occurrence of non-AIDS-defining cancers among HIV-infected pts

- 4144 pts consultant entre 1988 et 2003 (suivi : 27 000 pa)
- 133 diagnostics de cancer non classant SIDA : 980/ 100 000 pa
- cancers plus fréquents / population générale
  - Cutané à cellules squameuses (p=0.001)
  - Cancer anal (p < 0.05)
  - Hodgkin (p < 0.05)
  - Prostate, mélanome chez caucasiens
  - Colo-rectal chez African americans
- Analyse multivariée 

	OR
– Âge > 40 ans	12
– Caucasien, non hispanique	2.1
– Durée de l'infection VIH	1.2
– Atcd d'IO	2.5
– HAART	0.21
- CD4 (nadir et valeur au diagnostic) non liés au risque de cancer

# Causes of deaths among persons with AIDS in the era of HAART: New York City

- Analyse des 68 669 décès d'adultes atteints de SIDA notifiés de 1994 à 2004
- Résultats
  - décès non liés au VIH:
    - +32% (de 20 à 26%)
    - 1/4 des cas
    - [toxicomanie, maladie CV, cancer non lié au SIDA] = 76%
    - Facteurs prédictifs: âge>65, UDIV, lymphopénie CD4<50, race noire, femmes
  - diminution de la mortalité (ajustée sur l'âge)
    - Causes liées au VIH : 49.6 décès/ 10 000 p/ an
    - Causes non liées au VIH : 7.5 « « «

## Is there evidence for an increase in the death rate from liver-related disease in patients with HIV?

- 10 937 patients, cohorte EUROSIDA
- 184 (1.7%) décès de maladie hépatique
- Suivi: 52 236 pa
- Mortalité: 3.5/ 1000 pas

- 6.9 per 1000 <1995

*A Mocroft, AIDS, 2005; 19(18): 2117-25*

- 2.6  $\geq$ 2004

- diminution de 7%/ an

(HAART) : augmentation de 12% /an d'exposition

relation entre CD4 et mortalité par maladie hépatique

- <50            14/1000

- 50-200        7/1000

- >200          1.6/1000

analyse multivariée (ajustement sur CD4, VHC, VHB, Sida, ARVc, 3TC :  
augmentation de 13% /an

risque augmenté en cas d'ag HBs (IRR 2.82), d'Ac VHC (IRR 5.12)

pour CD4 < 200 et CD4 > 200

sans effet du tenofovir

S Matheron

'Best of 'en Infectiologie 2006

**Effect of co-trimoxazole prophylaxis, antiretroviral therapy, and insecticide-treated bednets on the frequency of malaria in HIV-1-infected adults in Uganda: a prospective cohort study**

- 4 groupes de patients
  - Pas de ttt : 399 pts
  - CTX : 399
  - CTX + ART\*: 1035
  - CTX + ART + moustiquaire imprégnée : 985
- 166 accès palustres
- Incidence (/100 pa)

Rien	CTX	CTX+ART	CTX+ART+MI
50.8	9	3.5	2.1
IRR : 0.36 (p=0.0056)			

*J Mermin et al, Lancet 2006; 367: 1256–61*

S Matheron

'Best of 'en Infectiologie 2006

## Impact of HIV-Associated Immunosuppression on Malaria Infection and Disease in Malawi

- 660 patients inclus (9/2002-12/2003)
- CD4 268/mm<sup>3</sup>

	> 500	200-499	<200
n	87	259	238
Incidence palu	0.35	0.17	0.06
Palu clinique	0.23	0.35	0.39
Palu avec parasitémie+	0.09	0.17	0.20

- Densité parasitaire inversement corrélée au nombre de CD4 (coefficient de régression  $-.001$ ;  $P = .005$ ) chez les patients symptomatiques

*MK Laufer, JID, 2006;193:872-878*

# Paludisme et VIH

- Effect of HIV-1 Infection on Antimalarial Treatment Outcomes in Uganda: A Population-Based Study
  - *MR Kamaia, JID, 2006;193:9-15*
  - 1965 patients dont 163 > 18 mois (HIV : 31%)
- Randomized Trial of 2-Dose versus Monthly Sulfadoxine-Pyrimethamine Intermittent Preventive Treatment for Malaria in HIV-Positive and HIV-Negative Pregnant Women in Malawi
  - *SJ Filler, JID, 2006;194:286-293*
- HIV-1 Immune Suppression and Antimalarial Treatment Outcome in Zambian Adults with Uncomplicated Malaria
  - *JP Van geertruyden, JID, 2006;194:917-925*
  - CD4< 300 associés à risque de recrudescence
- Potencies of Human Immunodeficiency Virus Protease Inhibitors In Vitro against *Plasmodium falciparum* and In Vivo against Murine Malaria
  - *KT Andrews et al, AAC, 2006,50 (2),639-48*
  - Etude de l'effet des IP sur modèle murin
- Interactions between HIV and malaria in non-pregnant adults: evidence and implications
  - *K Hewit et al, AIDS, 2006; 20(16): 1993–2004*