

# OBÉSITÉ MORBIDE : UNE DIFFICULTÉ À L'USAGE DES STR ?



**Dr Arnaud de La Blanchardière (SMIT, CHU de Caen)**

Rencontres inter-COREVIH Bretagne Normandie

5-6 septembre 2019

# DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES SUR L'OBÉSITÉ DES PVVIH (1)

- **Prévalence de l'obésité chez les adultes (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>)**

Pays	Etats Unis	France
Population générale	36% en 2010 (1)	15% dont 1,2% avec IMC > 40 en 2012 (2)
PVVIH	33 % en 2016 (3)	5% des hommes et 15% des femmes dans la FHDH en 2010 (comme dans la pop générale pour les mêmes tranches d'âge (4)  9% dans la cohorte ANRS-Vespa2 de 2011 qui comportait 23% d'africains subsahariens (5)

(1) May AL *et al.* MMWR Suppl 2013;62(3):120-8

(2) ObEpi Roche. INSERM / KANTAR HEALTH / ROCHE 2012

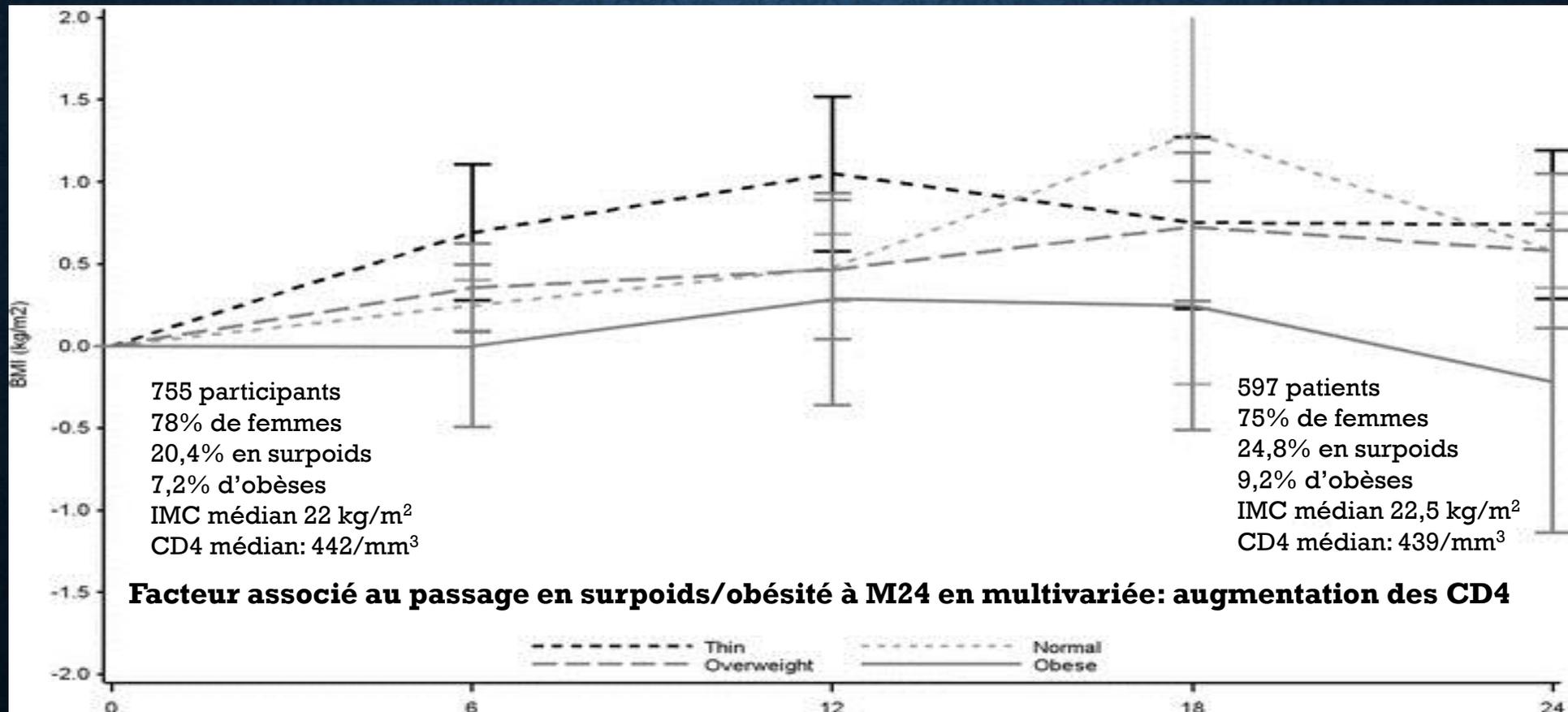
(3) Hernandez D *et al.* AIDS Care 2017;29(6):767-71

(4) Pourcher V *et al.* J Visc Surg 2015; 152(1):33-7

(5) Tron L *et al.* Rev Epidemiol Santé Publique 2019; 67(1):21-31

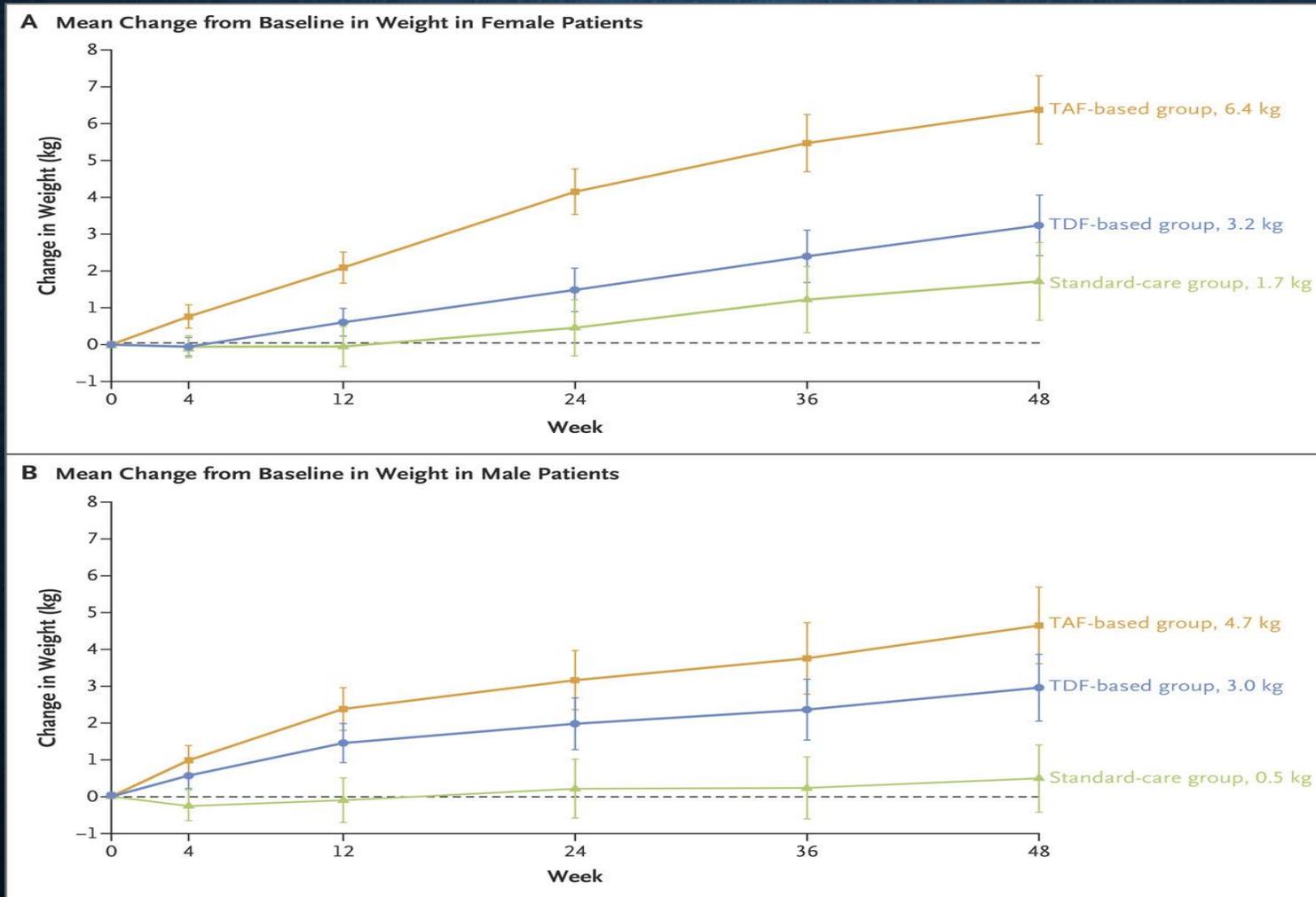
# DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES SUR L'OBÉSITÉ DES PVVIH (3)

- Les ARV favorisent l'obésité à 2 ans dans une cohorte ivoirienne de 755 patients
  - Augmentation de la prévalence de 7,2% à 9,2% ( $p=0.03$ ) à M<sub>24</sub> du TTT ARV à Abidjan



# DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES SUR L'OBÉSITÉ DES PVVIH (4)

- L'effet est marqué avec le dolutégravir: + 14% de nouveaux obèses à S48



Essai de phase 3, ouvert, randomisé, en Afrique du sud, chez 1063 patients  $\geq 12$  ans 3 bras

- TAF-FTC-DTG
- TDF-FTC-DTG
- TDF-FTC-EFV

# LES ARV PEUVENT PROVOQUER/AGGRAVER DES PATHOLOGIES MÉTABOLIQUES À RISQUE CV

- **Analogues nucléosidiques de la RT de 1<sup>ère</sup> génération (AZT, D4T)**
  - Lipoatrophie
  - Hyperlipidémie
  - Intolérance au glucose / diabète
- **Analogues non nucléosidiques de la RT de 1<sup>ère</sup> génération (EFV)**
  - Lipoatrophie
  - Hyperlipidémie (LDL, TG) avec EFV
- **Anti-protéases boostées de 1<sup>ère</sup> génération (LPV, IDV, ATZ)**
  - Lipohypertrophie (obésité abdominale)
  - Hyperlipidémie (LDL, TG)
  - Intolérance au glucose / diabète
- **Anti-intégrases de 2<sup>ème</sup> génération (DTG)**
  - Prise de poids

# L'OBÉSITÉ ET LE SYNDROME MÉTABOLIQUE FAVORISENT LA FIBROSE HÉPATIQUE

- Etude prospective d'une cohorte de 405 PVVIH mono-infectés

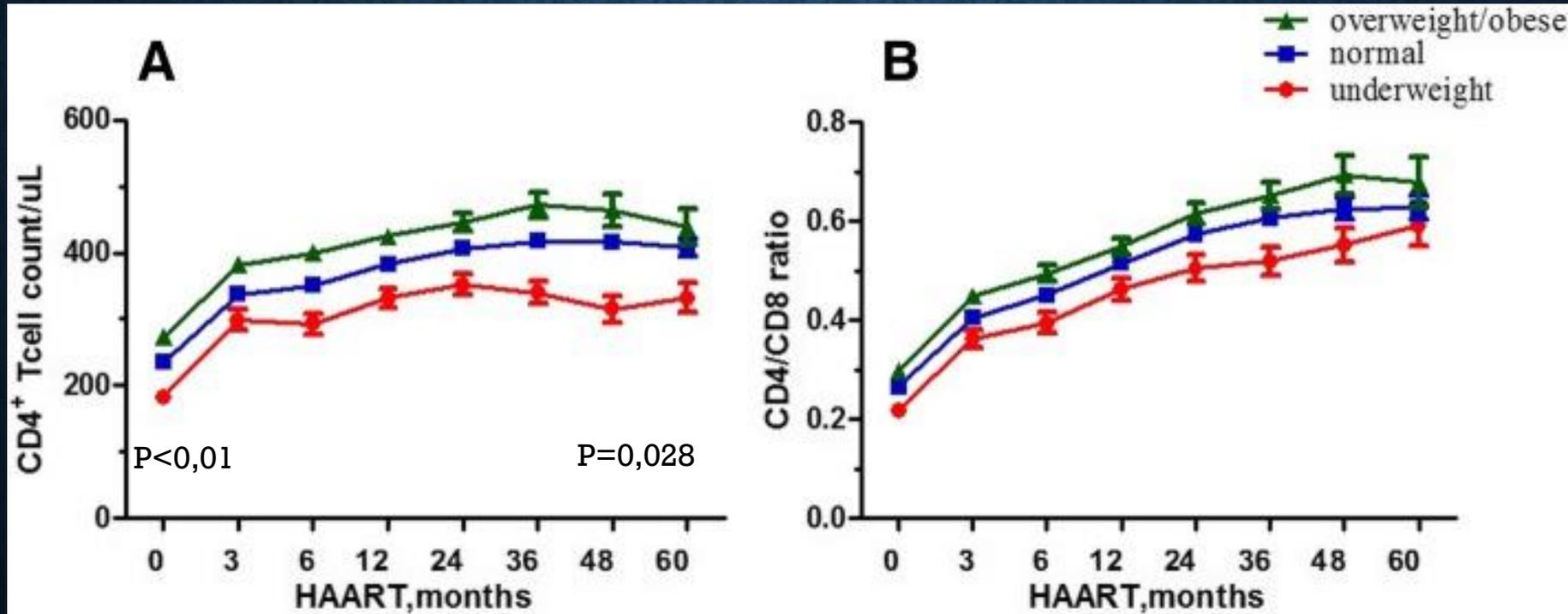
	203 avec Sd métabolique	202 sans Sd métabolique	
<b>particularités</b>	+ âgés 49% insulinorésistance		
<b>Fibrose significative (<math>\geq 2</math>)</b>	25,1% [19,3-31,2]	7,9% [4,6-12,5]	P < 0.0001

En analyse multivariée ajustée sur le Sd métabolique, l'obésité est un FDR de fibrose sévère ( $\geq F3$ ):

OR 3.0 [1.1-8.4]

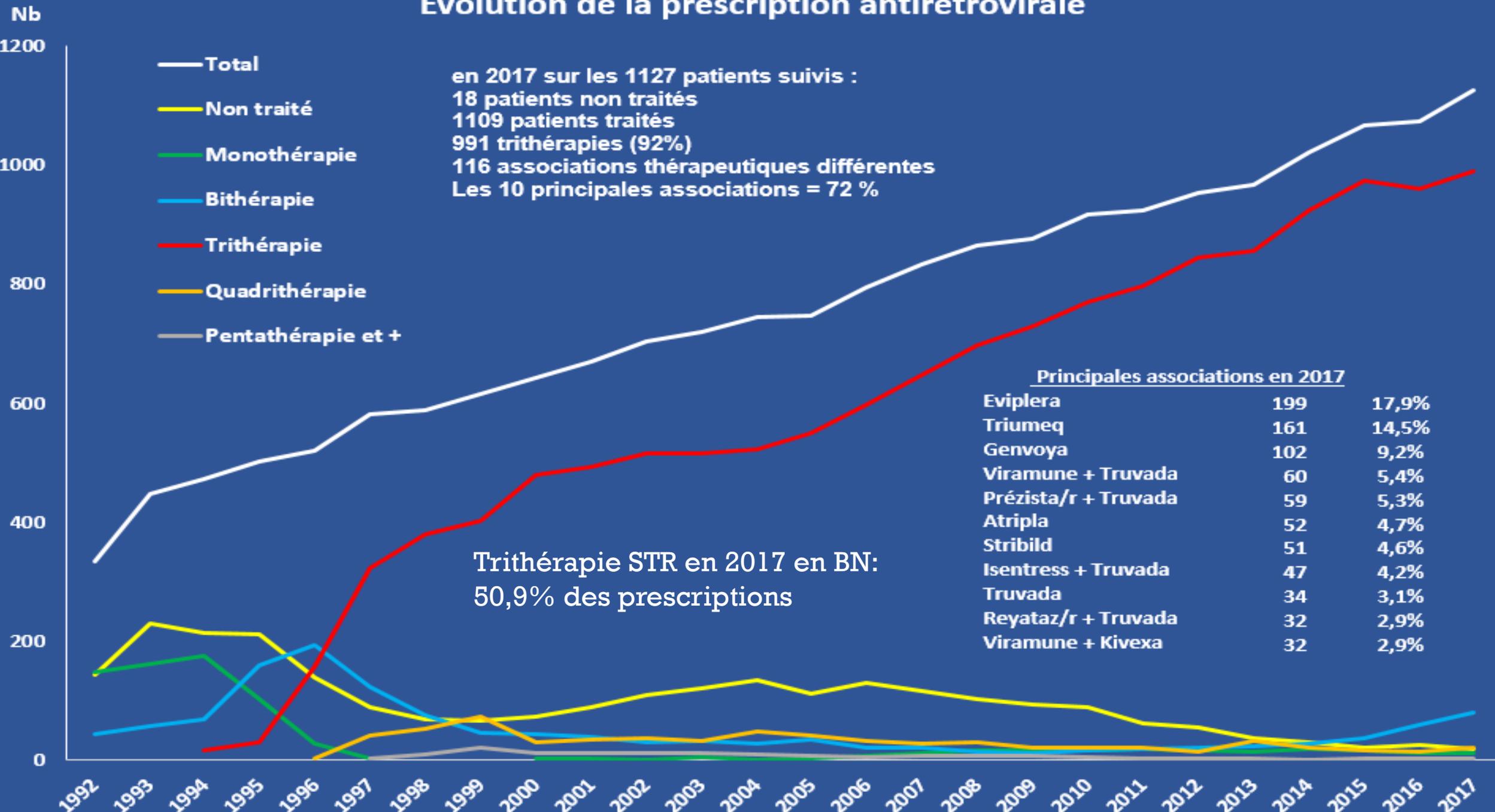
# DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES SUR L'OBÉSITÉ DES PVVIH (2)

- Rôle de l'obésité sur la reconstitution immunitaire
  - Hausse des CD4 à M30 corrélée de manière indépendante à l'IMC pré-thérapeutique (p=0,011) chez une cohorte chinoise de 1512 patients



17,6% IMC  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>

# Evolution de la prescription antirétrovirale



- Total
- Non traité
- Monothérapie
- Bithérapie
- Trithérapie
- Quadrithérapie
- Pentathérapie et +

Principales associations en 2017

Eviplera	199	17,9%
Triumeq	161	14,5%
Genvoya	102	9,2%
Viramune + Truvada	60	5,4%
Prézista/r + Truvada	59	5,3%
Atripla	52	4,7%
Stribild	51	4,6%
Isentress + Truvada	47	4,2%
Truvada	34	3,1%
Reyataz/r + Truvada	32	2,9%
Viramune + Kivexa	32	2,9%

# QUESTIONS POSÉES PAR L'OBÉSITÉ DES PVVIH

- **Si l'obésité va croissant chez les PVVIH en raison de:**
  - Une prévalence croissante à l'échelle de la population générale sur toute la planète
    - Liée aux changements du mode d'alimentation et du style de vie
  - Un meilleur contrôle virologique des patients traités donc une espérance de vie plus longue
    - Avec 97% de patients traités en France en 2016 qui ont une CV < 200 cp/ml (74% des patients infectés)
  - Une mise plus précoce sous ARV, qui favorisent une prise de poids
    - L'OMS recommande depuis 2015 de traiter toutes les PVVIH quelque soit le taux de CD4 et la CV
- **On peut s'interroger sur l'adéquation des posologies standard des ARV chez les obèses (avant comme après chirurgie bariatrique éventuelle)**
  - Notamment pour les STR, majoritairement donnés aujourd'hui, chez les obèses morbides
  - Singulièrement les INNRT et les IP, lipophiles, qui peuvent être captés par le tissu adipeux
  - Il existe des données virologiques favorables malgré une pharmacocinétique défavorable pour EFV (1,2)
  - L'annexe pharmacologique 2018 du rapport Morlat 2017 recommande d'ailleurs un suivi pharmacologique chez les patients ayant un index de masse corporel anormal ou une malabsorption (3)

(1) De Roche *et al.* *Antivir Ther* 2012;17(7):1381-4

(2) Marzolini C *et al.* *AIDS* 2015;29(2):193-200

(3) <https://cns.sante.fr> > actualites > prise-en-charge-du-vih-recommandations-...

# CAS CLINIQUES (1)

Patient	François L. (56 ans)	Martial B. (37 ans)
<b>Données générales</b>		
Mode de contamination	Hétérosexuel, chauffeur de car	Hétérosexuel, cuisinier
Date de découverte statut HIV	1997	2013
Stade CDC	C (PCP révélatrice en 1997)	A
<b>Caractéristiques de l'obésité</b>		
Date de survenue et chiffrage de l'obésité (IMC)	1992, avec lipodystrophie mixte jusqu'à 145kg/1m87 (41,5) en 01/16	1997, avec lipohypertrophie jusqu'à 182kg/1m84 (53,8) en 03/19
Antécédents familiaux d'obésité	Oui (mère)	Oui (père)
Enquête nutritionnelle	Alimentation trop carnée, pas de PDJ, hyperphagie prandiale + grignotage lié à l'ennui, pas d'activité physique	Hyperphagie prandiale et tachyphagie à visée anxiolytique, pas d'activité physique
Complications	RGO (2000), SAOS appareillé (2004), HTA (2007) intol. au glucose (2015), NASH (2015), LDL > 1,6g/L (2016)	HyperTG > 2,5g/L, LDL > 1,6g/L, HDL < 0,4g/L (2016), NASH F3 (2018), intol. au glucose (2019), TA limite (2019), SAOS appareillé (2019)
Poids/taille actuels (IMC) après PEC nutritionnelle	137 kg (-12)/1m87 (39,2) en 06/2019	165 kg (-17)/1m84 (48,7) en 07/19

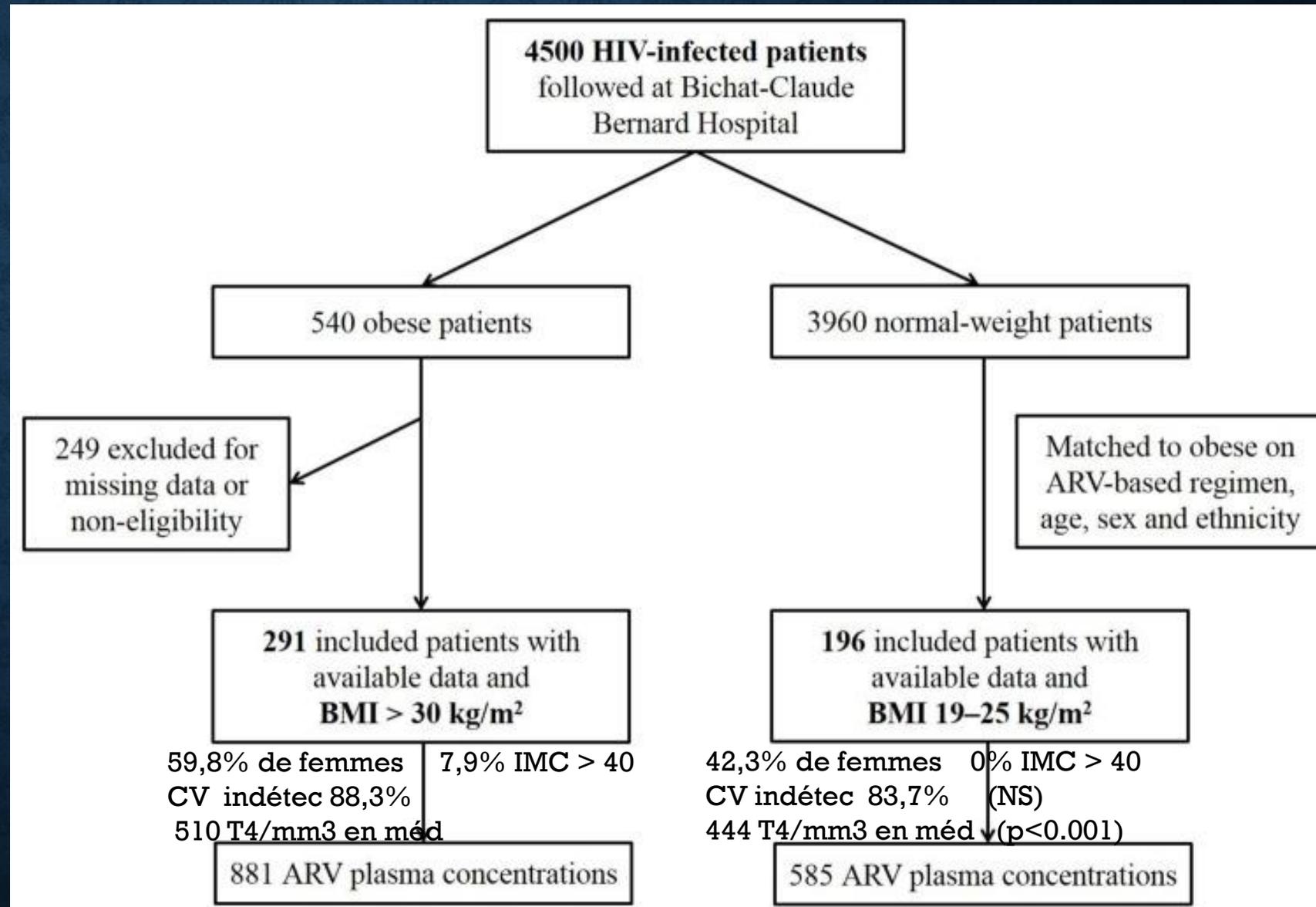
# CAS CLINIQUES (2)

Patient	Mr François L. (56 ans)	Mr Martial B. (37 ans)
<b>Historique du traitement ARV</b>	<p><b>25/01/97: Combivir-Invirase</b> (175 000 cp/ml, 8 CD4/mm3)</p> <p><b>25/11/97: Zerit-Epivir-Norvir-Invirase</b> (car NP des MI ?)</p> <p><b>12/03/98: Zerit-Epivir-Invirase-Viracept</b> (car hépatite au RTV)</p> <p><b>01/07/04: Zerit-Epivir-Sustiva-Reyataz</b> (car buffalo neck ?)</p> <p><b>10/02/05: Combivir-Sustiva-Reyataz</b> (car lipoatrophie)</p> <p><b>16/06/05: Combivir-Sustiva</b> (pour simplification)</p> <p><b>09/03/06: Trizivir</b> (car EI digestifs, stéatose hépatique)</p> <p><b>14/03/06: Atripla</b> (car diarrhée)</p> <p><b>06/03/08: Kaletra</b> (car LD aggravée)</p> <p><b>07/10/08: Truvada-Viramune LP 400 1-0-0</b> (car syndrome métabolique et risque CV)</p>	<p><b>23/10/13: Truvada-Norvir-Prezista 600</b> (145 000 cp/ml, 193 CD4/mm3)</p> <p><b>21/05/14: Truvada-Prezista 1200</b> (car [DRV] rés à 0,7 mg/L (10,2-10,8 mg/l) et CV détectable &lt; 30cp/ml)</p> <p><b>29/05/15: Truvada-Viramune LP 400 1-0-0</b> (car syndrome métabolique et tabagisme, malgré CV indétectable)</p> <p><b>31/10/18: Truvada-Viramune LP 400 2-0-0</b> (car [NVP] rés à 1900 ng/ml (3000-8000 ng/ml) et CV détectable &lt; 30cp/ml)</p> <p><b>24/07/19: Truvada-Viramune LP 400 2-0-0</b> maintenu car</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- [NVP] rés à 3344 ng/ml (3000-8000 ng/ml)</li> <li>- malgré CV détectable &lt; 30cp/ml et [TDF] pic à 91ng/ml (200-400 ng/ml) et [FTC] pic à 1175 ng/ml (1000-2500 ng/ml)</li> <li>- Dans l'espoir que la baisse de poids en cours va faire grimper les concentrations de TDF et FTC et par là rendre la CV indétectable</li> </ul>
<b>Données biologiques récentes</b>	<p><b>12/06/19:</b> SGOT/SGPT/GGT: 44/52/64 UI/L TG/LDL/HDL (rosuva 5mg): 1,48/0,55/1,10g/L <b>CV indétectable &lt; 30cp/ml, T4 594/mm3</b> <b>[NVP] rés à 4313 ng/ml (3000-8000 ng/ml)</b></p>	<p><b>04/07/19:</b> SGOT/SGPT/GGT: 62/127/274 UI/L TG/LDL/HDL (rosuva 10mg): 2,37/0,73/0,27g/L <b>CV détectable &lt; 30cp/ml, T4 464/mm3</b> <b>[NVP] rés à 3344 ng/ml (3000-8000 ng/ml)</b> <b>[TDF] pic à 91ng/ml (200-400 ng/ml)</b> <b>[FTC] pic à 1175 ng/ml (1100-2500 ng/ml)</b></p>

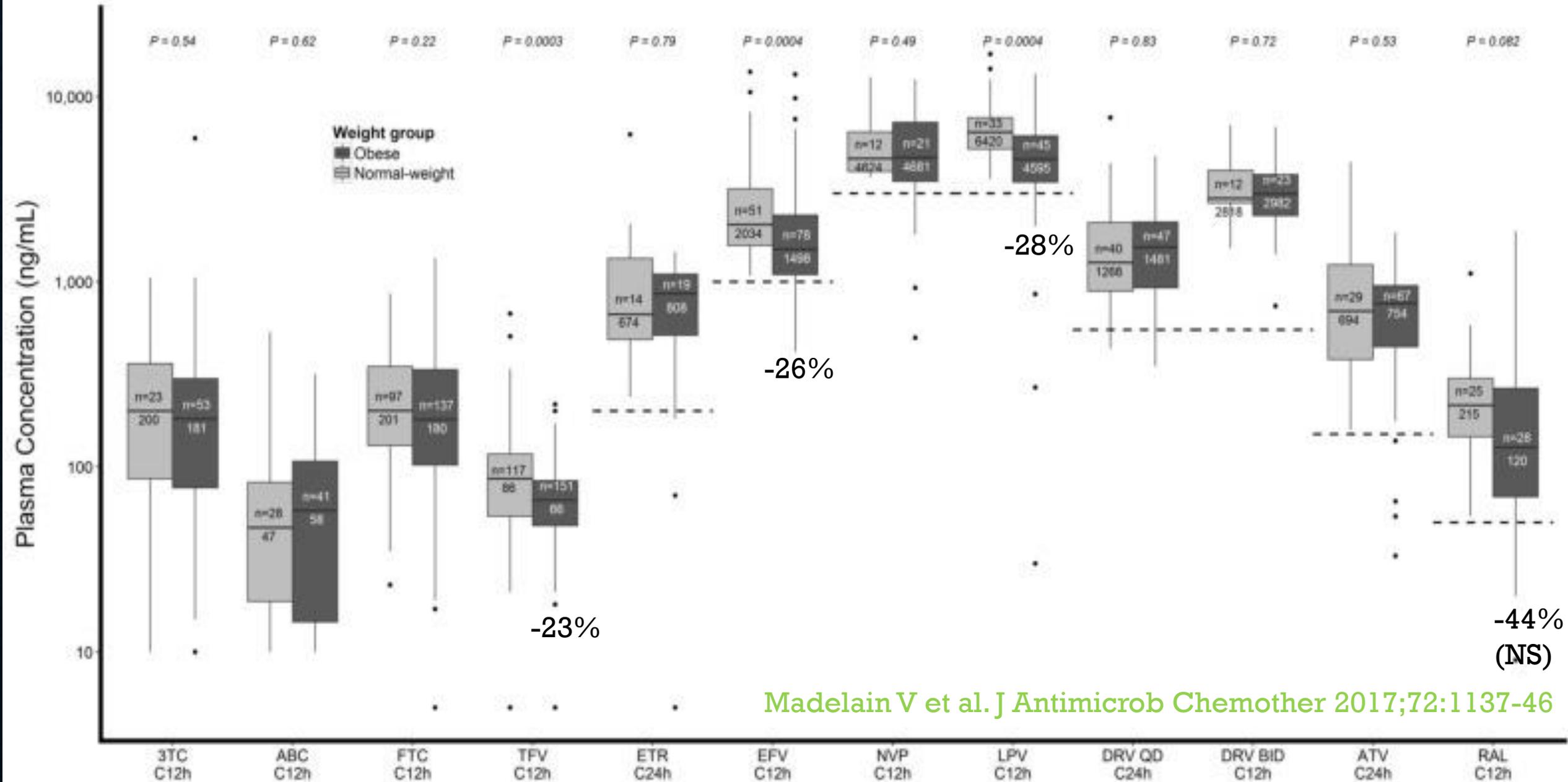
# RÉPONSE DE LA LITTÉRATURE (1)

Analyse des taux résiduels des ARV, des patients adultes suivis à Bichat de janvier 2009 à décembre 2012, prenant les ARV à poso standard et ayant un suivi pharmaco à J15-J30 (interactions, EI, échec viro, IMC anormal ou suspicion de malabsorption), comparant

- les patients obèses (IMC  $\geq 30$ kg/m<sup>2</sup>)
- Aux patients de poids normal (IMC à 19-25kg/m<sup>2</sup>)

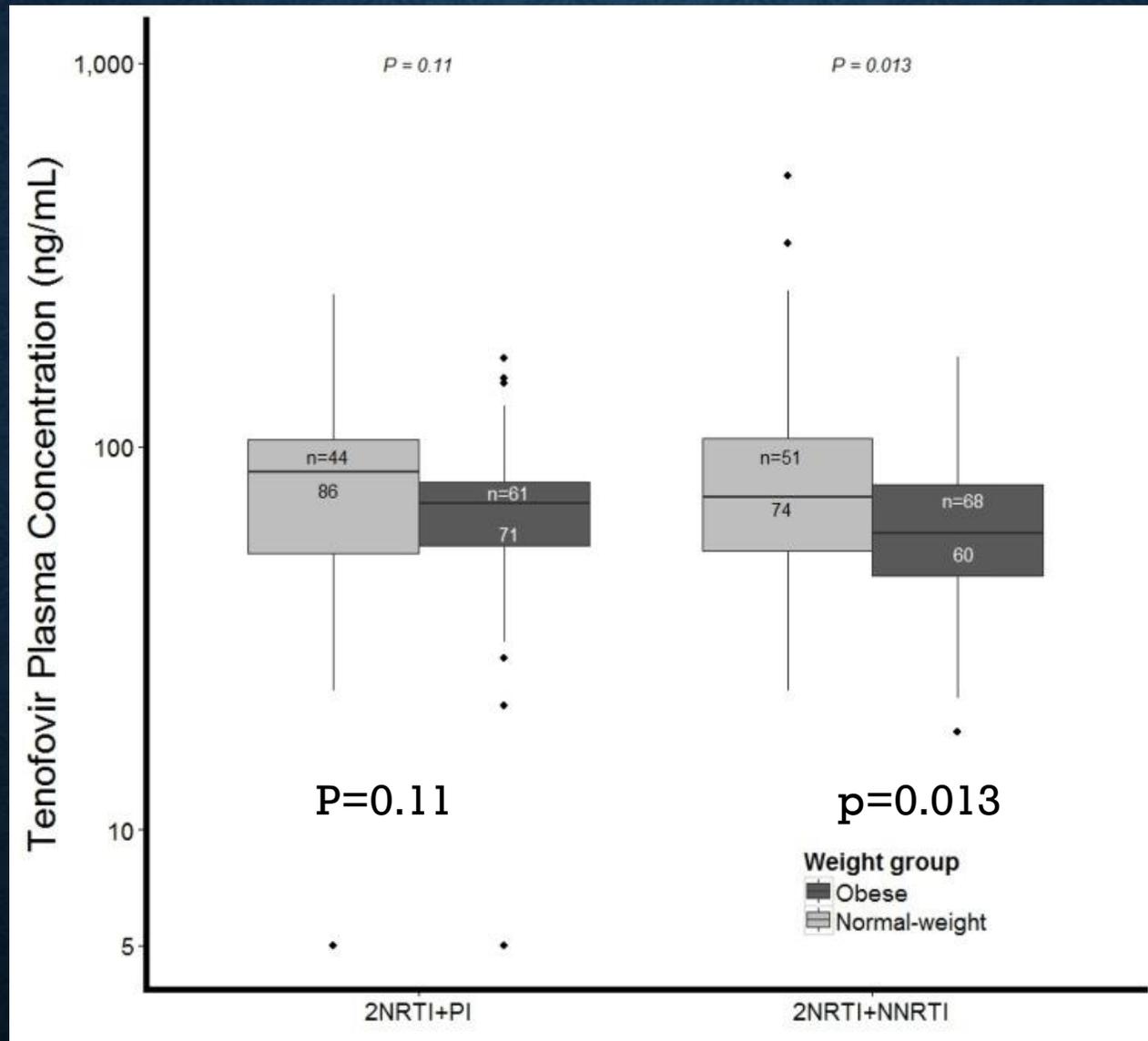


# RÉPONSE DE LA LITTÉRATURE (2)



Madelain V et al. J Antimicrob Chemother 2017;72:1137-46

# RÉPONSE DE LA LITTÉRATURE (3)



# RÉPONSE DE LA LITTÉRATURE (4)

- **En analyse multivariée**

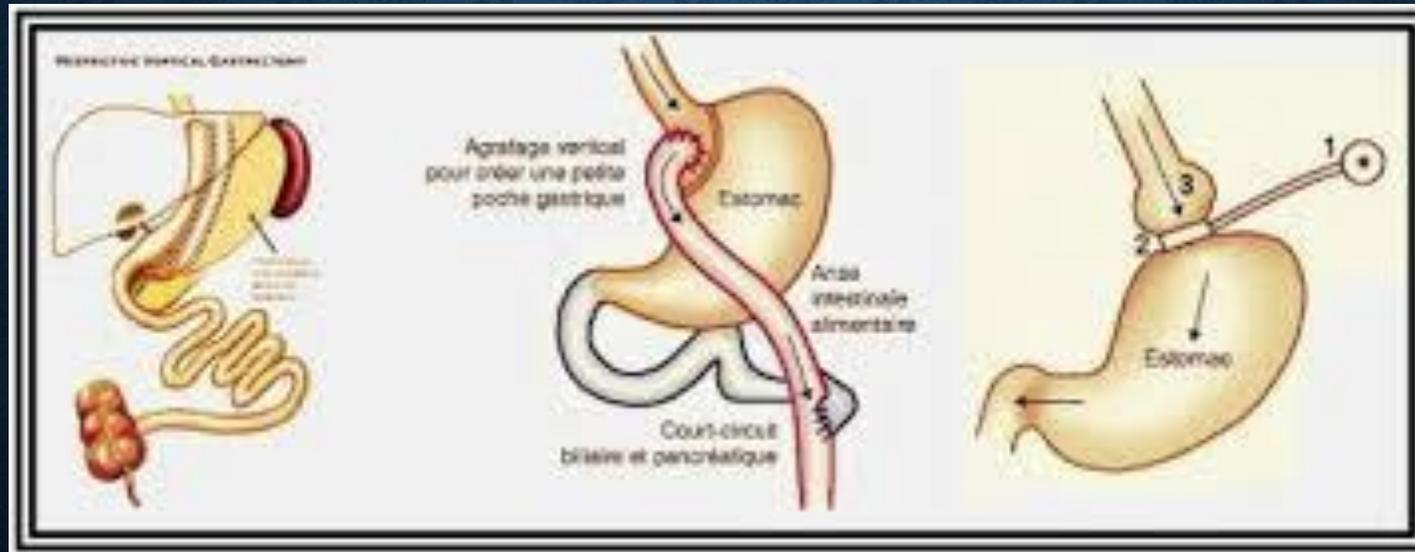
- Le risque que  $\geq 1$  dosage soit inférieur à la borne inférieure est fortement associé à:
  - l'obésité (OR 42.63 [5.71-318.26])
  - le délai écoulé depuis le sérodiagnostic (OR 0.89 [0.83-0.97]), (+ âgés + svt sous LPV ?)
  - une triTTT différente de 2 INRTI/IP ou 2 NRTI/NNRTI (OR 3.36 [1.07-10.59])
- Mais le risque d'échec virologique n'était associé:
  - Ni à l'obésité (OR 0,66 [0.37-1.20])
  - Ni à un dosage inférieur à la borne inférieure (OR 1,54 [0.63-3.76])

- **Conclusions**

- Une différence significative seulement pour le TR de TDF, EFV et LPV et une tendance pour RTG (rôle du RGO ?)
  - Avec un effet correcteur de l'IP sur TDF par diminution de la clearance du TDF
- Mais sans conséquence sur le taux d'échec virologique (2 CV successives > 50cp/ml)
  - Jusqu'à 1 an après le dernier monitoring pharmacologique
  - Et avec une meilleure réponse immunologique confirmée
- Sous réserves de
  - L'absence d'étude pharmaco-génomique
  - L'absence de mesure de l'observance (mais seuls 4 patients avaient des dosages indétectables)
  - L'absence de données pour TAF, DTG, BTG
  - L'absence de données en cas d'obésité morbide

# RÉPONSE DE LA LITTÉRATURE (5)

- **Effets de la chirurgie bariatrique sur les données pharmaco-virologiques des PVVIH**
  - On dispose de données favorables parcellaires le plus souvent purement virologiques chez
    - 17 patients ayant subi une gastrectomie type sleeve (2,3,4)
    - 3 patient ayant subi un bypass (3,4)
    - 2 patients ayant subi la pose d'un anneau gastrique (3)



- (1) Muzard L *et al.* *Obese Res Clin Pract* 2017;11(1)108-13
- (2) Pourcher G *et al.* *Surg Obes Rel Dis* 2017;13(12):1990-6
- (3) Zivich S *et al.* *Obes Res Clin Pract* 2015;9(6):633-5
- (4) MacBrayne *et al.* *Ann Pharmather* 2014; 48(6):816-9