

Facteurs associés à la prise de poids chez les patients qui débutent un traitement antirétroviral en France.

Résultats de la cohorte ANRS CO4-French Hospital Database on Hiv.

Sophie GRABAR*, Valérie POTARD, Sophie ABGRALL, Louis BERNARD, Clotilde ALLAVENA, Fabienne CABY, Pierre de TRUCHIS, Claudine DUVIVIER, Patricia ENEL, Christine KATLAMA, Marie-Aude KHUONG, Odile LAUNAY, Sophie MATHERON, Giovanna MELICA, Hugues MELLIEZ, Jean-Luc MEYNARD, Juliette PAVIE, Lionel PIROTH, Laurence SLAMA, Sylvie RONOT, Pierre TATTEVIN, Jacqueline CAPEAU, Dominique COSTAGLIOLA



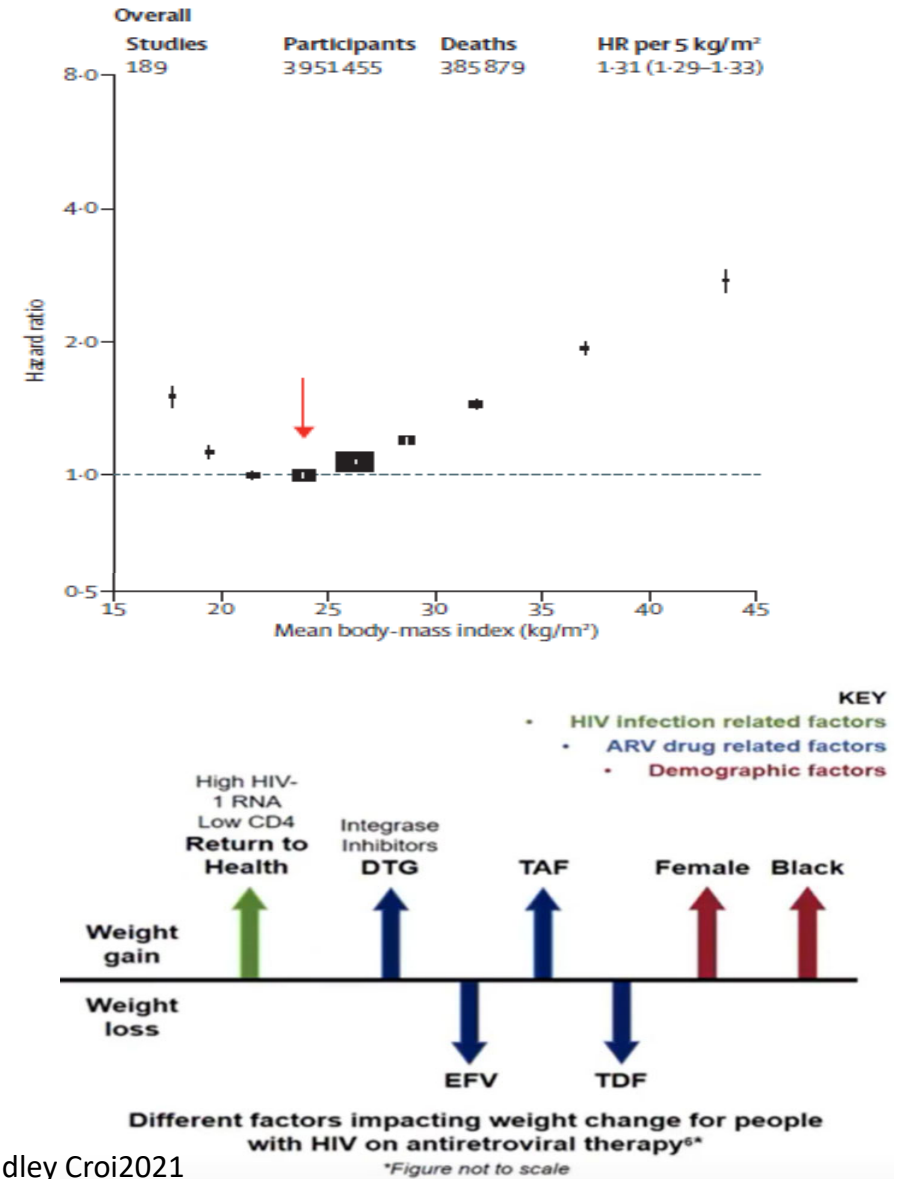
*IPLESP, Sorbonne Université, Inserm
APHP, Hôpital St Antoine



Unité mixte de recherche en santé n° 1136 (UMR-S 1136)
Directeur : Pr Fabrice Carrat

Problématique

- En population général, l'obésité est un facteur de morbidité et de mortalité
 - +5kg/m² augmente le risque de décès de ~ 30%
(*Global BMI mortality collab, Lancet 2016*)
- PVVIH : La prise de poids a été associée à la prise d'inhibiteurs d'intégrase (INI) dans plusieurs études mais
 - Nombre de sujets limité pour prendre en compte tous les facteurs potentiellement associés
 - Durée de suivi limitée
 - Effet différent selon
 - switch ou initiation
 - backbone TAF vs TDF ?
 - le contexte de prise en charge



OBJECTIFS

- étudier les facteurs associés à la prise de poids chez les patients naïfs d'antirétroviraux (ARV) initiant un traitement antirétroviral combiné (cART) en France entre 2012 et 2018
- selon la présentation clinique (prise en charge tardive ou non)

METHODES (1)

■ Patients

■ Cohorte hospitalière de PVVIH ANRS CO4 FHDH

- Données cliniques, biologiques, thérapeutiques
- 180 centres, ≈ 209 000 PVVIH depuis 1992, 106 289 suivis en 2019

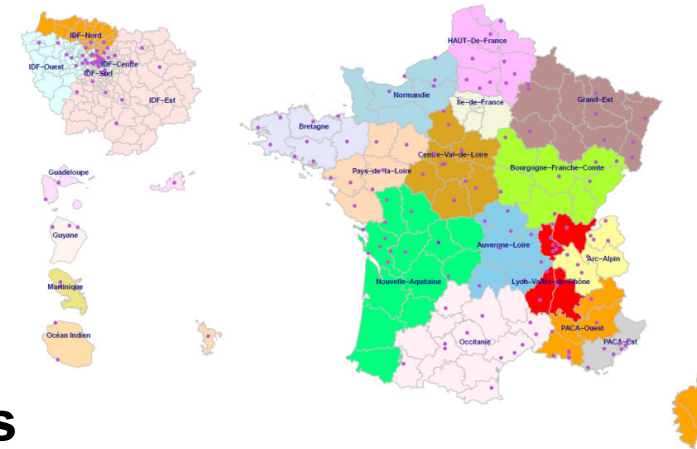


■ Naïfs d'ARV initiant un traitement entre **2012-2018**

- ≥ 1 mesure de poids et BMI ds **les 6 mois précédents**
- ≥ 1 mesure de poids dans le suivi
- ≥ 1 an de recul

■ Traitements retenus: combinaisons antirétrovirales avec >150 patients

■ Exclus: Transgenre, grossesse en raison de l'effet des hormones sur le poids



METHODES (2)

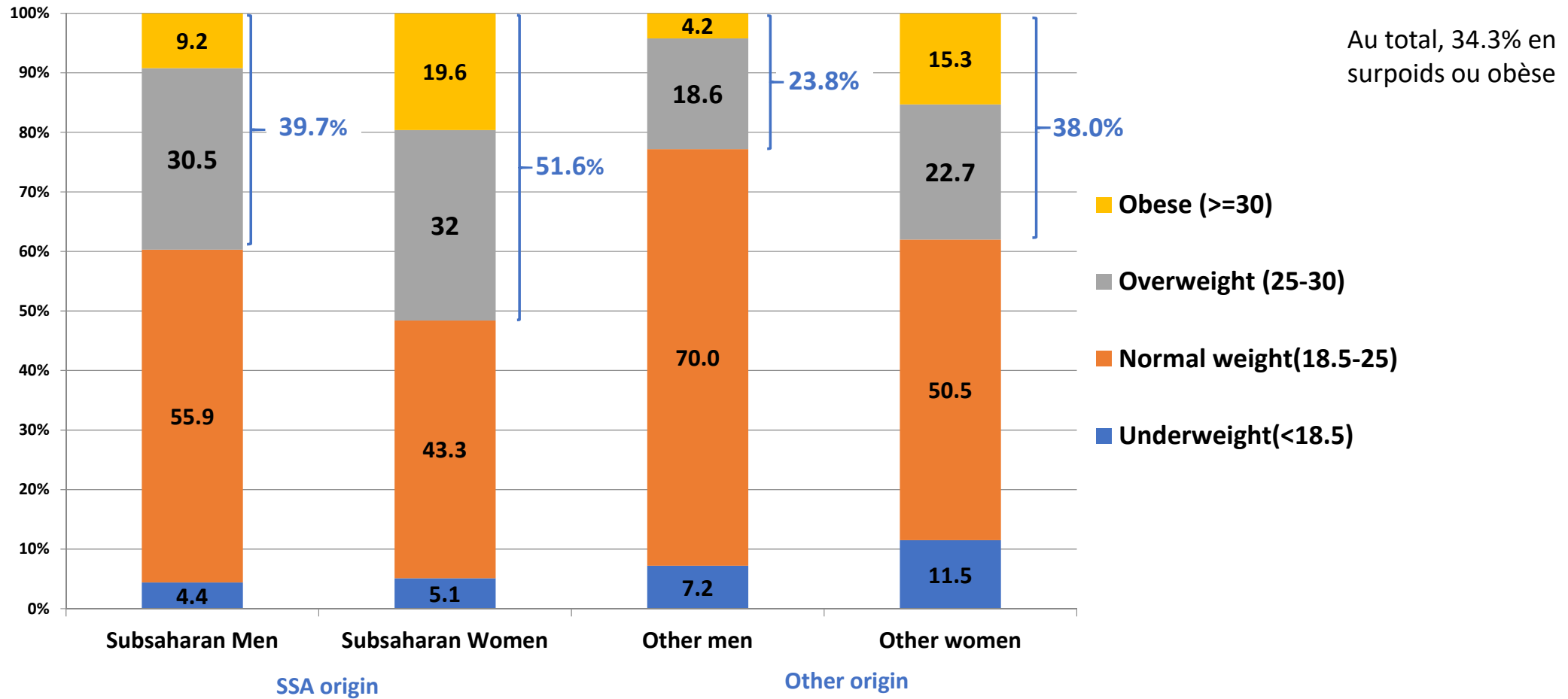
- **CJP: Variation du poids depuis l'initiation du traitement cART (baseline)**
- Régression linéaire mixte avec ajustements sur:
 - Traitement ARV : backbone (TDF/FTC, TAF/FTC, 3TC/ABC), 3ieme agent (RAL, EVG, DTG, ATV, DRV, EFV, RPV)
 - sexe âge (F≤50 ans, F>50 ans, H≤50, H>50 ans), groupe de transmission (HSH vs autre), origine géographique (sub-saharien oui/non),
 - valeurs de baseline de CD4 (<200, 200-350, 350-500, ≥500/mm³), CV (50-30 000, 30 000-100 000, 100 000, 100 000-500 000, ≥500 000 cp/mL), SIDA (non, tuberculose, cancer Sida, autre Sida) et BMI (maigreur (<18.5), poids normal (18.5-24.9), surpoids (25-29.9), obésité (≥30))
 - Matrice de variance-covariance spatiale (power law) afin de tenir compte de l'irrégularité des délais entre les visites
 - Censure du suivi au changement de traitement et en cas de grossesse
- **Analyses secondaires: variation de poids >10%** (cliniquement significative)
 - Estimations de Kaplan-Meier et Modèle de Cox avec censure à 36 mois
- **Analyses séparées selon la prise en charge:**
 - **tardive** (Sida et/ou CD4<200/mm³) n= 2 649
 - **non tardive** (Non Sida et CD4>350/mm³ et CV<100 000 cp/ml) n= 4 582

Caractéristiques à initiation des cART

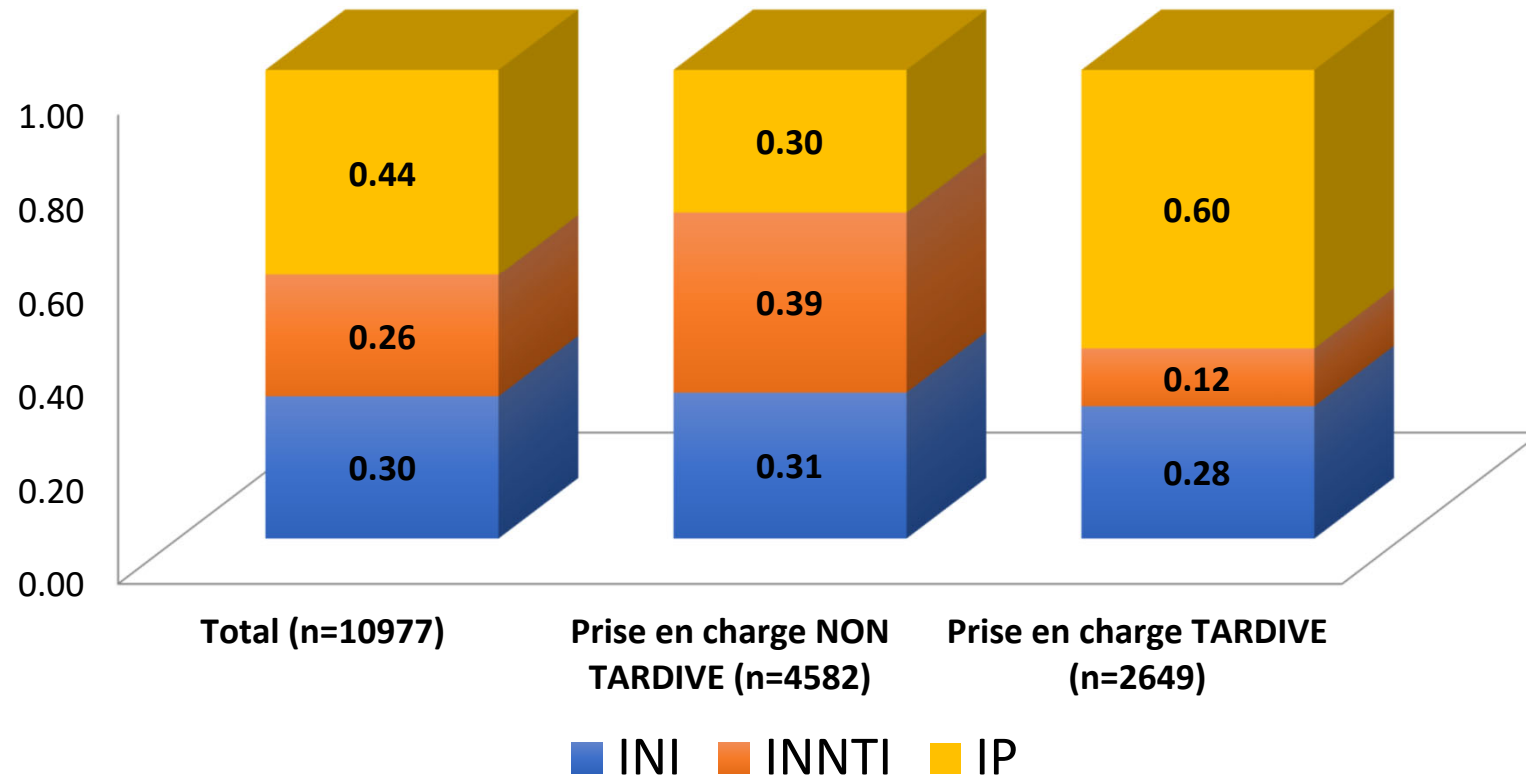
n(%) ou Médiane (25^e-75^e percentiles)

	Tous (N=10 977)	Prise en charge non tardive (N=4 582)	Prise en charge tardive (N=2 649)
Homme	8 402 (78.8)	3 492 (76.2)	1 856 (70.1)
Age	38.4 (30.2-47.4)	36.7 (29.3-45.9)	42.0 (34.2-50.6)
HSH	5 340 (48.6)	2 536 (55.3)	791 (29.9)
Origine Sub-Saharienne	2 792 (25.4)	970 (21.2)	947 (35.7)
BMI	22.9 (20.8-25.8)	23.3 (21.1-26.4)	22.2 (19.9-25.0)
CD4 (/mm³)	380 (223-541)	530 (434-680)	108 (45-169)
CV (log cp/mL)	4.69 (4.09-5.23)	4.19 (3.64-4.57)	5.20 (4.73-5.68)
SIDA	931 (8.5)	0 (0.0)	931 (35.1)
Suivi median (année)	1.52 (0.69-2.94)	1.82 (0.82-3.32)	1.30 (0.55-2.55)

BMI à l'initiation des cART et Origine géographique



1er traitement antirétroviral selon la prise en charge



Variations de poids à 12, 24 et 36 mois (Analyse multivariable) Pop totale

	N	Weight gain at 12 months (kg)	Weight gain at 24 months (kg)	Weight gain at 36 months (kg)	P
Total	10977	5.04 (4.58-5.51)	7.27 (6.39-8.15)	6.39 (5.05-7.72)	
3rd agent					
INSTI					
RAL	404	5.68 (4.91-6.44)	8.38 (7.19-9.06)	8.44 (6.70-10.18)	<0.0001
DTG	1412	5.39 (4.81-5.97)	8.10 (7.08-9.13)	7.08 (5.50-8.65)	
EVG/c	1507	5.33 (4.81-5.86)	6.96 (6.02-7.90)	6.53 (5.08-7.99)	
PI					
DRV/r	3963	5.08 (4.58-5.58)	7.07 (6.16-7.99)	5.90 (4.50-7.31)	
ATV/r	839	4.72 (4.08-5.37)	6.72 (5.66-7.77)	5.37 (3.80-6.94)	
NNRTI					
EFV	817	3.81 (3.18-4.45)	6.42 (5.37-7.46)	5.30 (3.78-6.81)	
RPV	2035	5.31 (4.76-5.86)	7.26 (6.31-8.21)	6.11 (4.66-7.55)	
Backbones					
TDF/FTC	8933	4.46 (4.05-4.87)	6.80 (6.22-7.38)	7.09 (6.23-7.94)	0.02
TAF/FTC	362	5.77 (4.98-6.55)	8.00 (5.89-10.10)	4.42 (1.19-7.65)	
3TC/ABC	1682	4.91 (4.37-5.46)	7.02 (6.27-7.77)	7.66 (6.52-8.80)	

↕ <+2.5 kg ↕



Multivariable analyzes (suite)	N	Weight gain at 12 months (kg)	Weight gain at 24 months (kg)	Weight gain at 36 months (kg)	P
Age and gender					
W ≤ 50 years	2066	5.03 (4.50-5.55)	7.52 (6.59-8.46)	7.05 (5.62-8.47)	<0.0001
W > 50 years	587	5.34 (4.68-5.99)	7.80 (6.71-8.90)	6.93 (5.30-8.55)	
M ≤ 50 years	6768	4.25 (3.82-4.68)	6.72 (5.84-7.60)	5.65 (4.32-6.98)	
M > 50 years	1556	5.10 (4.57-5.63)	7.04 (6.10-7.98)	5.93 (4.52-7.35)	
Transmission Group					
MSM	5340	4.62 (4.10-5.13)	6.96 (6.03-7.89)	5.95 (4.54-7.36)	<0.0001
Other	5637	5.48 (5.02-5.93)	7.59 (6.71-8.46)	6.83 (5.51-8.15)	
Geographic origin					
Other	8185	4.87 (4.40-5.34)	6.87 (5.98-7.75)	5.90 (4.56-7.24)	<0.0001
Sub-Saharan origin	2792	5.22 (4.71-5.73)	7.68 (6.76-8.60)	6.88 (5.48-8.27)	
BMI					
Underweight (<18.5)	770	6.24 (5.61-6.86)	8.55 (7.51-9.58)	7.76 (6.17-9.34)	<0.0001
Normal [18.5-25[6884	5.18 (4.71-5.65)	7.38 (6.49-8.27)	6.73 (5.38-8.07)	
Overweight [25-30[2443	4.78 (4.27-5.28)	6.92 (6.01-7.84)	5.79 (4.40-7.18)	
Obese (≥30)	880	4.00 (3.41-4.58)	6.24 (5.22-7.26)	5.29 (3.80-6.77)	
CD4 (cells/mm³)					
<200	2392	6.96 (6.49-7.44)	8.86 (7.96-9.77)	7.72 (6.35-9.09)	<0.0001
200-350	2487	4.95 (4.42-5.47)	7.27 (6.33-8.21)	6.53 (5.13-7.94)	
350-500	2780	4.24 (3.72-4.76)	6.45 (5.53-7.38)	5.69 (4.30-7.09)	
≥ 500	3318	4.03 (3.51-4.56)	6.50 (5.56-7.43)	5.61 (4.20-7.02)	
Viral load (copies/ml)					
]50-30000]	4421	3.86 (3.37-4.35)	6.00 (5.10-6.91)	4.80 (3.44-6.15)	<0.0001
]30000-100000]	2662	4.46 (3.95-4.97)	6.27 (5.35-7.18)	5.57 (4.20-6.94)	
]100000-500000]	2599	5.45 (4.94-5.96)	7.58 (6.65-8.50)	7.28 (5.86-8.69)	
> 500000	1295	6.41 (5.84-6.99)	9.24 (8.21-10.27)	7.92 (6.37-9.47)	
AIDS					
No	10046	3.37 (3.04-3.71)	4.30 (3.55-5.06)	3.61 (2.46-4.77)	<0.0001
Tuberculosis	218	6.58 (5.67-7.49)	7.52 (6.13-8.92)	5.25 (2.93-7.57)	
Aids cancer	144	3.64 (2.61-4.67)	7.71 (6.01-9.40)	6.93 (4.73-9.13)	
Other AIDS pathology	569	6.60 (5.96-7.23)	9.05 (7.76-10.34)	9.77 (8.18-11.36)	

Autres facteurs associés à la prise de poids

Gains de poids plus importants:

- les femmes
 - origine subsaharienne
 - BMI bas
- mais surtout
- stade clinique avancé
 - immunodépression profonde
 - CV élevée

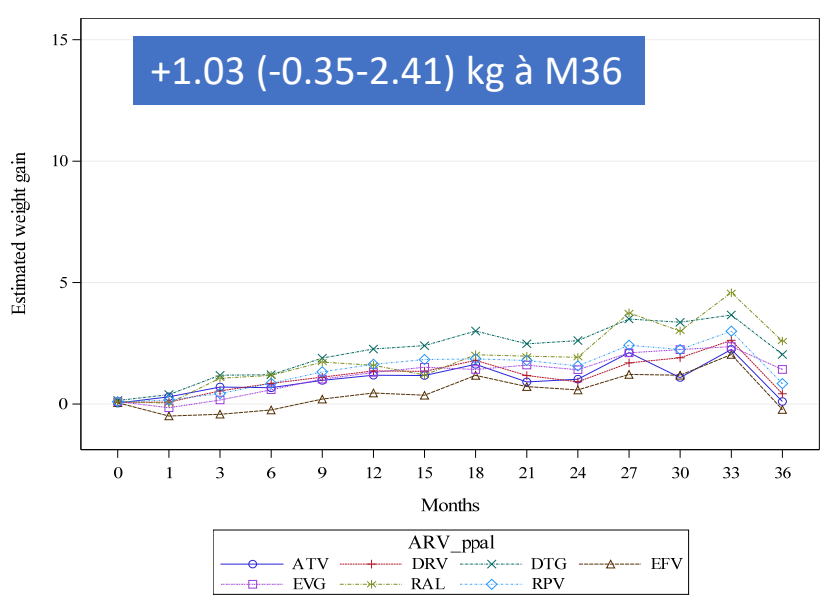
+2.1 kg

+3.1 kg

+ 6.2 kg

Variations de poids à 36 mois selon 3^e agent (Analyse multivariée)

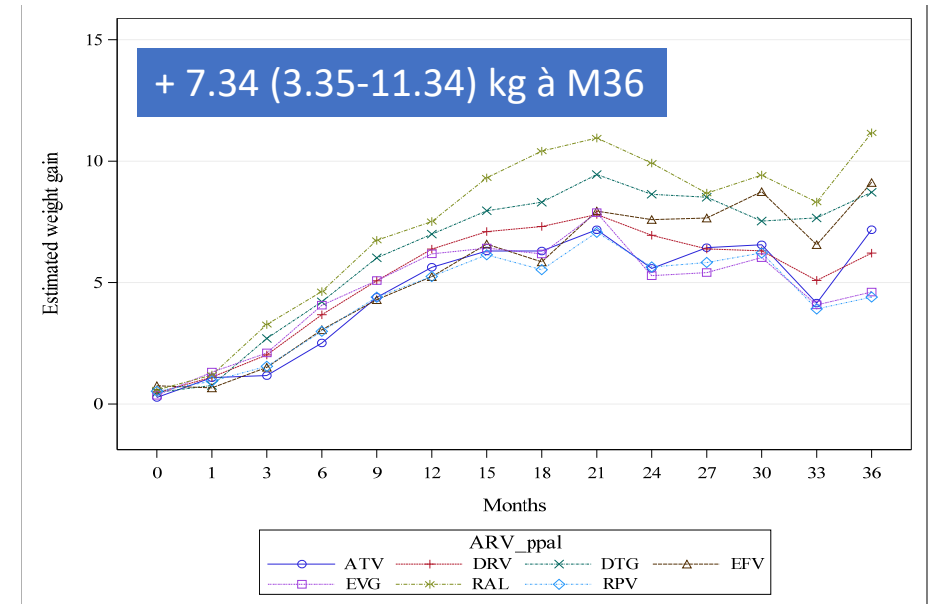
PVVIH avec prise en charge non tardive
(Non Sida et CD4>350 et CV<100000 cp/ml) – n=4582



	N	Gain de poids à 36 mois (kg)
RAL	124	2.59 (0.55-4.64)
DTG	608	2.04 (0.21-3.87)
EVG/c	692	1.42 (-0.07-2.91)
RPV	1447	0.84 (-0.62-2.3)
DRV/r	1073	0.43 (-1.11-1.96)
ATV/r	319	0.10 (-1.88-2.09)
EFV	319	-0.23 (-1.88-1.43)

+2.5kg

PVVIH avec prise en charge tardive
(Sida ou CD4<200) – n=2649



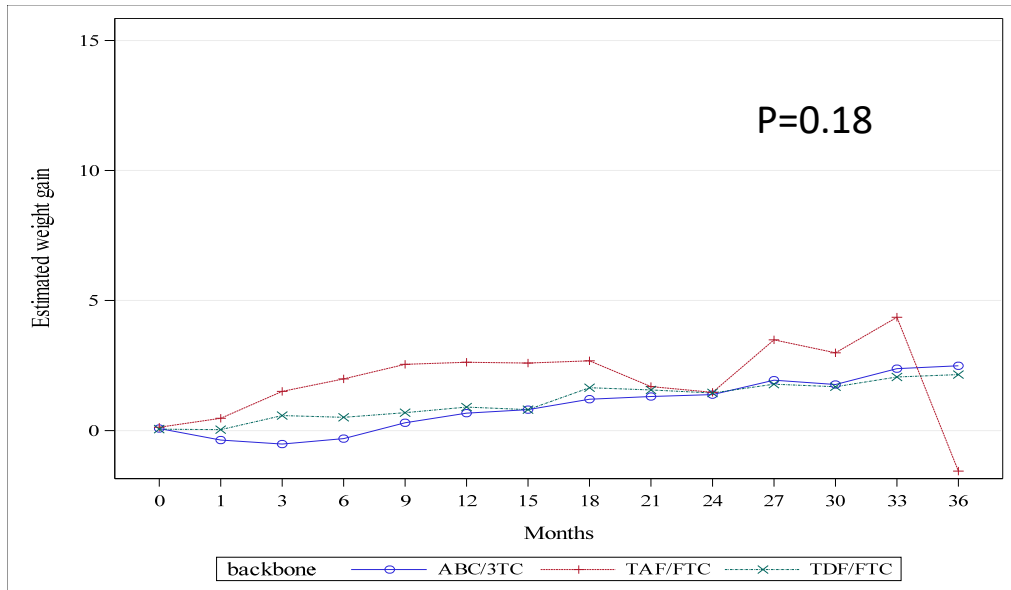
	N	Gain de poids à 36 mois (kg)
RAL	151	11.16 (6.31-16.01)
EFV	171	9.12 (4.65-13.59)
DTG	318	8.71 (4.11-13.32)
ATV/r	224	7.18 (2.80-11.55)
DRV/r	1353	6.21 (2.06-10.36)
EVG/c	277	4.61 (0.23-8.99)
RPV	155	4.40 (0.03-8.78)

+6.76 kg

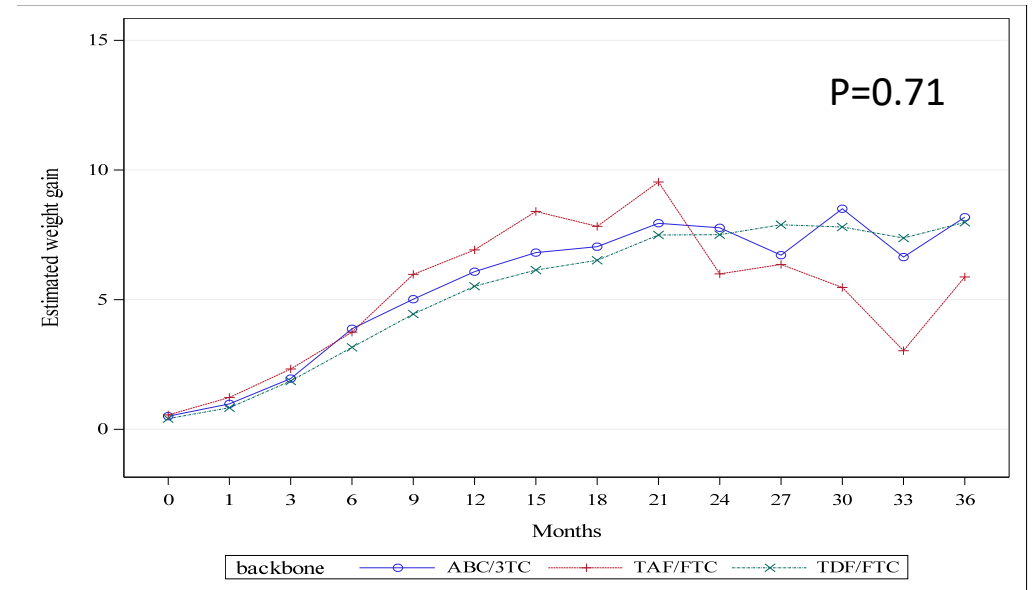
RAL
EFV
DTG

Variations de poids à 36 mois (Analyse multivariée)-backbone 3classes

PVVIH avec prise en charge non tardive
(Non Sida et CD4>350 et CV<100000 cp/ml) – n=4582



PVVIH avec prise en charge tardive
(Sida ou CD4<200) – n=2649



Backbones	N
TDF/FTC	3634
TAF/FTC	166
3TC/ABC	782

Backbones	N
TDF/FTC	2196
TAF/FTC	70
3TC/ABC	383

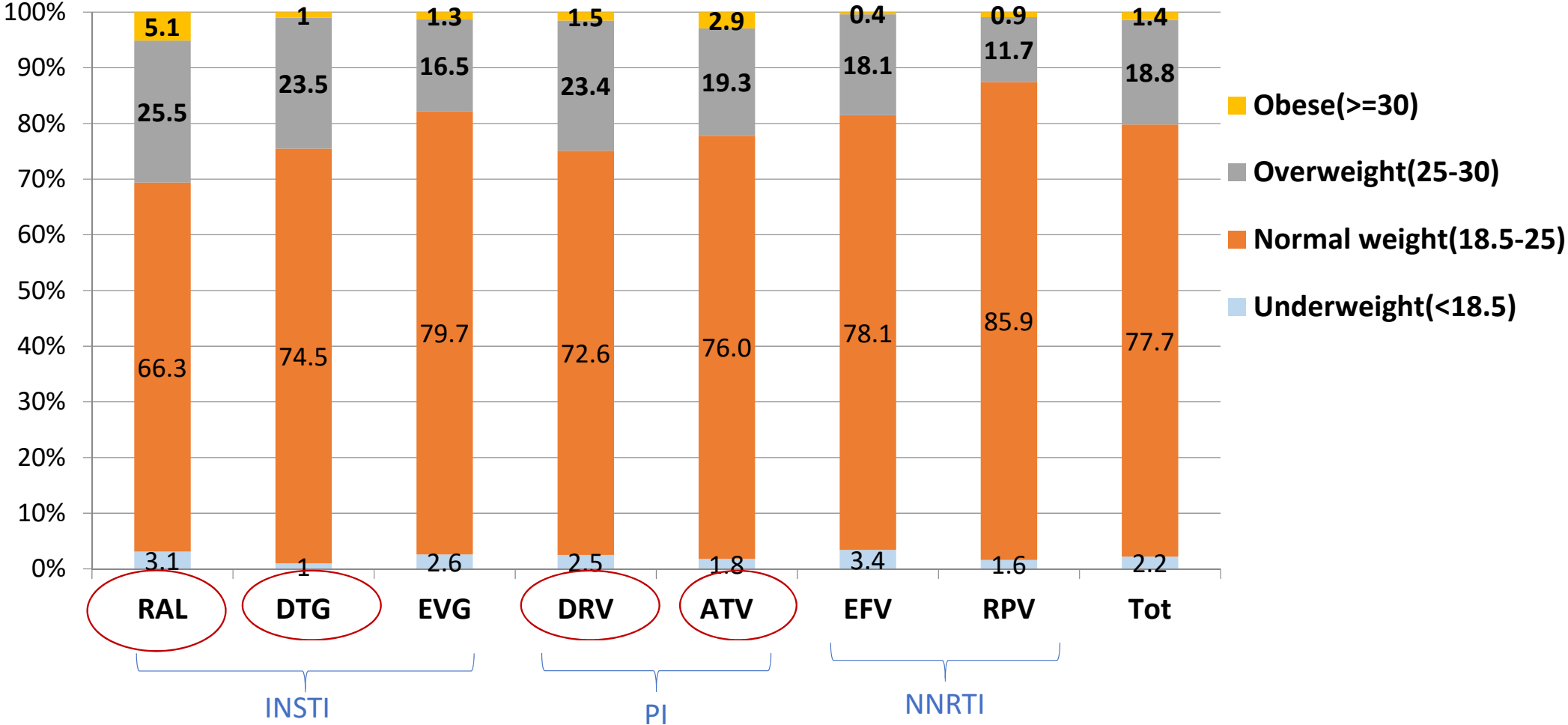
Weight increase of at least 10% (Cox regression models)
in PLHIV not presenting late (No AIDS and CD4>350/mm³ and CV<100 000 copies/ml) – n=4582

Characteristics	N	Δ weight > 10%	Univariable Cox		Multivariable Cox	
		Kaplan-Meier estimates at M36 % [95% CI]	HR [95% CI]	P	HR (95% CI)	P
Total	4582	23.5 [21.9-25.3]				
3rd agent						
RAL	124	19.7 [12.3-30.8]	0.97 [0.58-1.61]	0.0003	0.97 [0.58-1.60]	0.003
DTG	608	29.2 [23.6-35.7]	1.31 [1.02-1.67]		1.71 [1.19-2.45]	
EVG/c	692	26.5 [21.7-32.2]	1.32 [1.05-1.68]		1.18 [0.91-1.53]	
ATV/r	319	28.8 [22.1-37.0]	1.50 [1.11-2.02]		1.39 [1.02-1.90]	
DRV/r	1073	26.9 [22.6-31.8]	1.28 [1.03-1.58]		1.26 [1.01-1.58]	
EFV	319	13.9 [9.9-19.5]	0.60 [0.41-0.88]		0.64 [0.43-0.93]	
RPV	1447	21.3 [19.0-23.9]	1		1	
Backbones						
TDF/FTC	3634	22.5 [20.7-24.4]	1	0.001	1	0.004
TAF/FTC	166	42.2 [20.3-73.2]	2.10 [1.41-3.13]		1.89 [1.21-2.97]	
3TC/ABC	782	27.6 [23.1-32.9]	1.10 [0.90-1.35]		0.76 [0.56-1.02]	

Weight increase of at least 10%: (Cox regression models)
in PLHIV presenting late (AIDS and/or CD4≤200/mm³) (n= 2649)

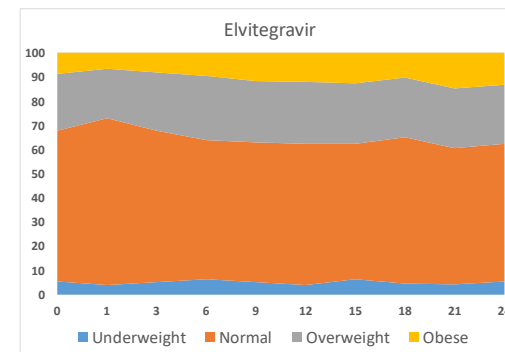
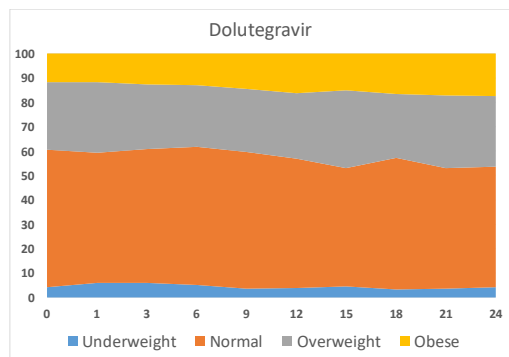
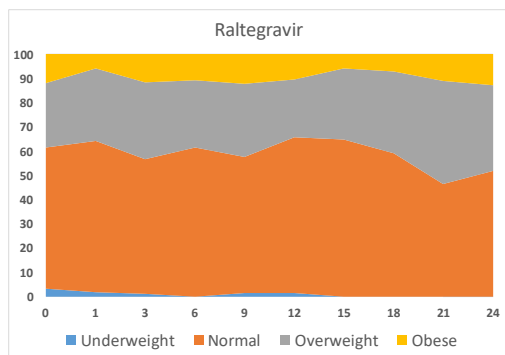
Characteristics	N	Δ weight > 10%	Univariable Cox			Multivariable Cox	
		Kaplan-Meier estimates at M36 % [95% CI]	HR [95% CI]	P		HR (95% CI)	P
Total	2649	65.6 [63.0-68.1]					
3rd agent							
RAL	151	76.1 [66.6-84.4]	3.65 [2.50-5.33]	<0.0001		2.19 [1.48-3.24]	0.0002
DTG	318	73.1 [64.6-80.9]	3.29 [2.32-4.66]			2.33 [1.59-3.39]	
EVG/c	277	58.5 [49.6-67.7]	2.27 [1.58-3.25]			1.56 [1.06-2.29]	
ATV/r	224	63.9 [55.0-72.7]	2.37 [1.64-3.44]			1.67 [1.14-2.44]	
DRV/r	1353	69.5 [65.8-73.1]	2.94 [2.14-4.05]			1.97 [1.41-2.74]	
EFV	171	61.3 [52.1-70.6]	2.49 [1.69-3.65]			1.72 [1.16-2.56]	
RPV	155	36.7 [28.0-47.1]	1			1	
Backbones							
TDF/FTC	2196	64.4 [61.5-67.2]	1	0.05		1	0.14
TAF/FTC	70	58.6 [42.3-75.8]	1.15 [0.78-1.69]			1.54 [0.99-2.38]	
3TC/ABC	383	71.4 [65.2-77.4]	1.21 [1.04-1.40]			1.04 [0.87-1.24]	

Classe de BMI à M24 des pts avec BMI normaux à J0 (n=2596)

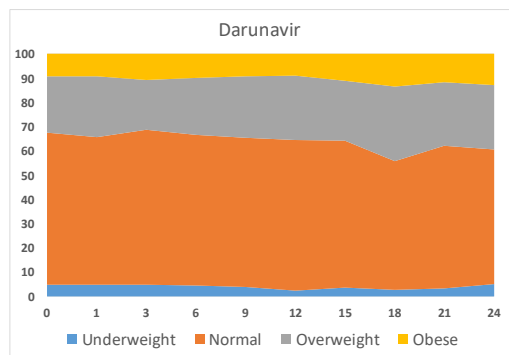
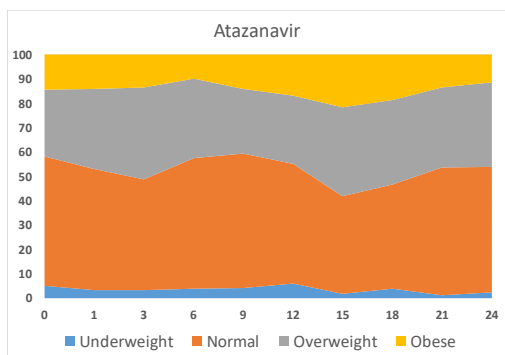


Pattern of BMI categories overtime in PLHIV NOT presenting late (AIDS or CD4<200/mm³) (n=4 582)

INSTI



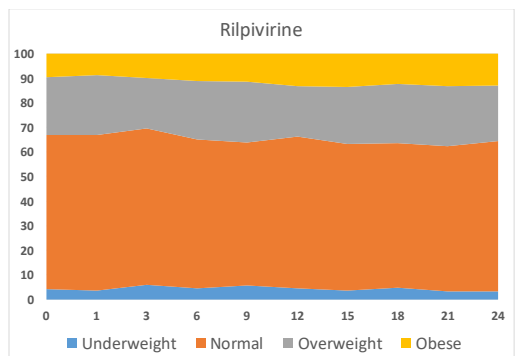
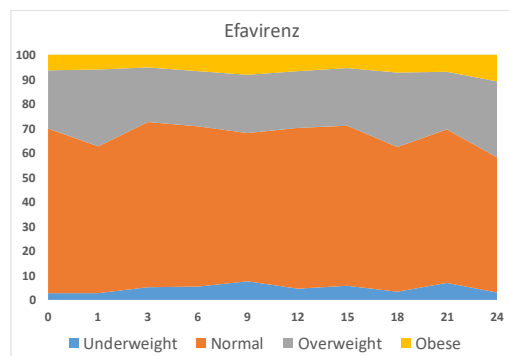
PI



Underweight Normal Overweight Obese

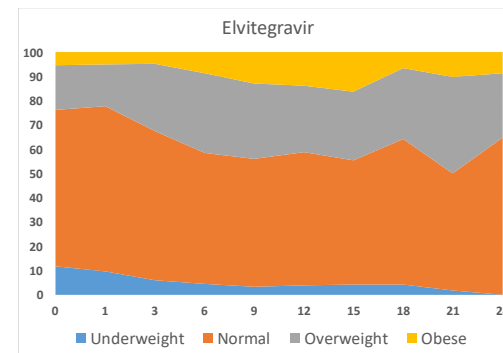
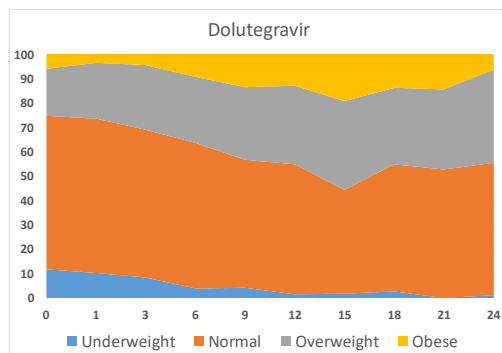
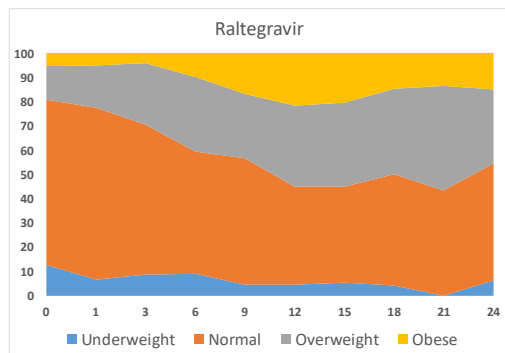
Peu de changement entre M0-M24

NNRTI

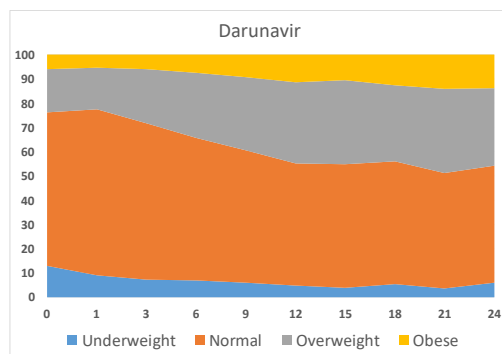
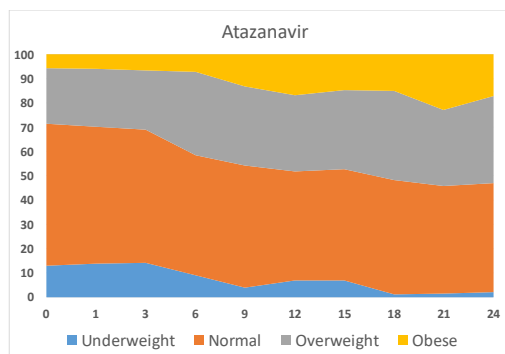


Pattern of BMI categories overtime in PLHIV presenting late (AIDS or CD4<200/mm³) n=2 649

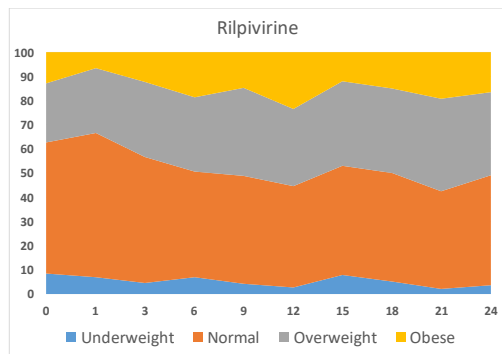
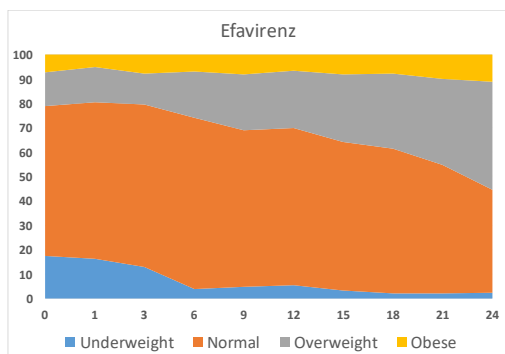
INSTI



PI



NNRTI



Entre M0-M24:

- variation plus importante de la proportion des patients en surpoids ou obèses vs les non tardifs
- Plus marquée chez les patients sous raltegravir, dolutegravir, atazanavir et efavirenz

Synthèse

- Bcp de facteurs sont associés à la prise de poids avec un **effet majeur de la prise en charge tardive**
- 3 ans après l'initiation du traitement antirétroviral, les PVVIH pris en charge tardivement ont une importante prise de poids d'environ +7.3 kg et 65% ont une prise de poids >10%
- Prise de poids modeste chez ceux qui ont une prise en charge non tardive (+1.0 kg), 23% ont une prise de poids >10%
- Chez les PVVIH pris en charge tardivement, les pts sous RAL ont l'augmentation de poids la plus importante (>+11 kg) suivis de ceux sous DTG (+8.7 kg) et EFV (+9.1 kg)

Discussion

- Effet « return to health » ?
- Effet classe ?
- Impact clinique de cette prise de poids ? Quel effet sur la morbi-mortalité ?
- Quid en situation de switch ?

REMERCIEMENTS

- ANRS CO4-FHDH



- Patients
- TEC et centres
- U1136
- Institutions : ANRS-MIE, Ministère de la Santé (ATIH)
- **Groupe de travail:** Sophie GRABAR, Valérie POTARD, Sophie ABGRALL, Louis BERNARD, Clotilde ALLAVENA, Fabienne CABY, Pierre De TRUCHIS, Claudine DUVIVIER, Patricia ENEL, Christine KATLAMA, Marie-Aude KHUONG, Odile LAUNAY, Sophie MATHERON, Giovanna MELICA, Hugues MELLIEZ, Jean-Luc MEYNARD, Juliette PAVIE, Lionel PIROTH, Laurence SLAMA, Sylvie RONOT, Pierre TATTEVIN, Jacqueline CAPEAU, Dominique COSTAGLIOLA