

Obésité et antirétroviraux

Journées médicales, 07 avril 2022

Sébastien Lalanne
P. Attaché

Service de pharmacologie biologique - CHU de Rennes - Université Rennes 1

Au menu

Prise de poids
sous ARV

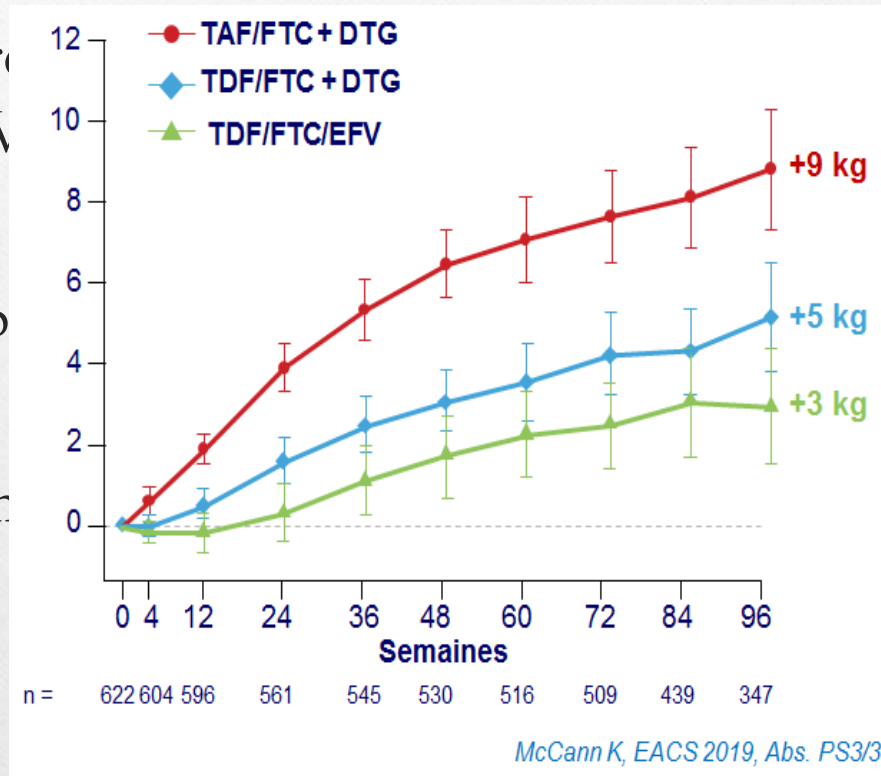
Obésité et
PK/PD des
ARV

Chirurgie
bariatrique
&ARV



Prise de poids sous ARV

- Données rétrospectives de prise de poids sous TAF (ADVANCE)
- Comment expliquer la prise de poids ? (épiphénomène de l'efficacité VIH?)
- Conséquences de la prise de poids



I et

prise de
on à



Exemple de données « historiques »

- Shikuma *et al.* : inclusions entre 1997 et 2000 prospectif multicentrique sujets sous ARV (tri/quadrithérapies INTI+IP±INNTI)

Table 2. Baseline demographic and health status characteristics of subjects in a trial assessing changes in weight and lean body mass during HAART.

Characteristic	Total (n = 224)	Antiretroviral treatment status	
		Experienced (n = 91)	Naive (n = 133)
Sex			
Male	203 (91)	83 (91)	120 (90)
Female	21 (9)	8 (9)	13 (10)
Race/ethnicity			
White	123 (55)	50 (55)	73 (55)
Black	62 (28)	28 (31)	34 (26)
Hispanic	30 (13)	8 (9)	22 (17)
Asian	7 (3)	4 (4)	3 (2)
American Indian	2 (1)	1 (1)	1 (1)
Injection drug use at baseline			
Never	196 (88)	76 (84)	120 (90)
Currently	2 (1)	1 (1)	1 (1)
Previously	26 (12)	14 (15)	12 (9)
Age at baseline, years			
Median	36	38	35
18–29	41 (18)	7 (8)	34 (26)
30–39	98 (44)	44 (48)	54 (41)
40–49	63 (28)	31 (34)	32 (24)
50–59	20 (9)	9 (10)	11 (8)
>60	2 (1)	0	2 (2)
CD4 cell count (latest preentry value), cells/mm³			
Median	206	206	207
<100	66 (29)	20 (22)	46 (35)
100–199	43 (19)	25 (27)	18 (14)
200–299	36 (16)	21 (23)	15 (11)
300–500	53 (24)	18 (20)	35 (26)
>500	23 (10)	7 (8)	16 (12)
Missing/unknown	3 (1)	0	3 (2)
HIV-1 RNA load, copies/mL			
Median log	5.00	4.79	5.21
500–10,000	21 (9)	7 (8)	14 (11)
10,000–100,000	89 (40)	48 (53)	41 (31)
>100,000	114 (51)	36 (40)	78 (59)

historiques »

Table 3. Baseline body composition characteristics of subjects in a trial assessing changes in weight and lean body mass (LBM) during HAART.

Characteristic	Total (n = 224)	Antiretroviral treatment status		P ^b
		Experienced (n = 91)	Naive (n = 128) ^a	
Body mass index				
<18.5	7 (3)	3 (3)	4 (3)	.943 ^c
≥18.5 to <20	22 (10)	9 (10)	13 (10)	
≥20 to <23	79 (35)	32 (35)	47 (35)	
≥23 to <28	116 (52)	47 (52)	69 (52)	
Weight, kg				
Mean ± SD	70.6 ± 10.6	71.1 ± 10.4	70.3 ± 10.8	.622 ^c
Median	71.4	71.8	71.0	
LBM, kg				
Mean ± SD	57.8 ± 7.8	58.3 ± 7.5	57.4 ± 8.0	.421 ^c
Median	58.2	59.6	57.7	
Fat, kg				
Mean ± SD	12.9 ± 4.7	12.7 ± 4.7	13.0 ± 4.7	.665 ^c
Median	12.4	12.4	12.6	

.004^d

Exemple de données « historiques »

Table 5. Changes in body composition at weeks 16 and 48, by baseline antiretroviral treatment (ART) status, in a trial assessing changes in weight and lean body mass during HAART.

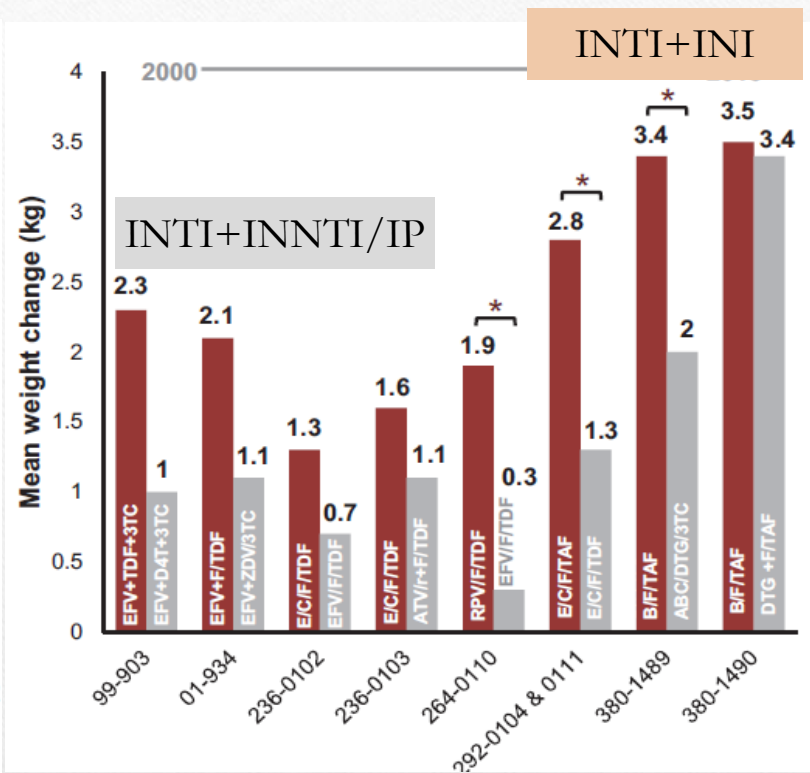
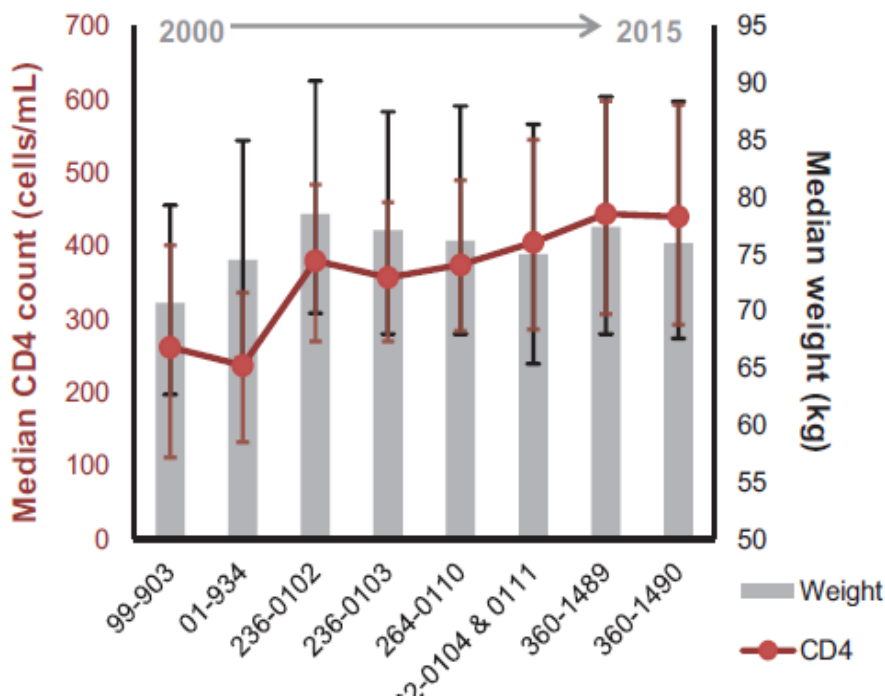
Characteristic	Week 16, by ART status				Week 48, by ART status			
	Total (n = 196)	Experienced (n = 77)	Naive (n = 119)	P ^a	Total (n = 167)	Experienced (n = 65)	Naive (n = 102)	P ^a
Weight, kg								
Mean ± SD	1.8 ± 3.6	0.2 ± 3.1	2.8 ± 3.6	<.001	2.1 ± 5.0	0.9 ± 4.1	2.8 ± 5.2	.013
Median	1.9	0.0	2.6		1.9	1.1	2.4	
P ^b		.6260	.0001			.0620	.0001	
Lean body mass, kg								
Mean ± SD	0.7 ± 2.3	0.2 ± 2.5	1.0 ± 2.0	.002	1.1 ± 2.7	0.4 ± 2.9	1.5 ± 2.5	.012
Median	0.6	0.1	1.0		0.9	0.6	1.0	
P ^b		.8939	.0001			.3723	.0001	
Fat, kg								
Mean ± SD	0.9 ± 2.2	0.0 ± 2.2	1.5 ± 2.0	<.001	1.2 ± 3.0	0.5 ± 2.7	1.7 ± 3.1	.011
Median	1.0	0.2	1.3		1.3	0.6	1.5	
P ^b		.9279	.0001			.1032	.0001	

Augmentation de 2,4 kg du poids médian, en particulier chez les patients naïfs



Et maintenant ??

- 2 revues récentes :
- Sax *et al.* CID 2020 : poolé **initiations** TARV 2003-2015 8 RCT patients naïfs n=5680
- BMI median 24,8
- Cohorte masculine à 90%, âge médian : 37 ans



CD4 baseline >> 200

Gain median à 96 semaines : 2kg

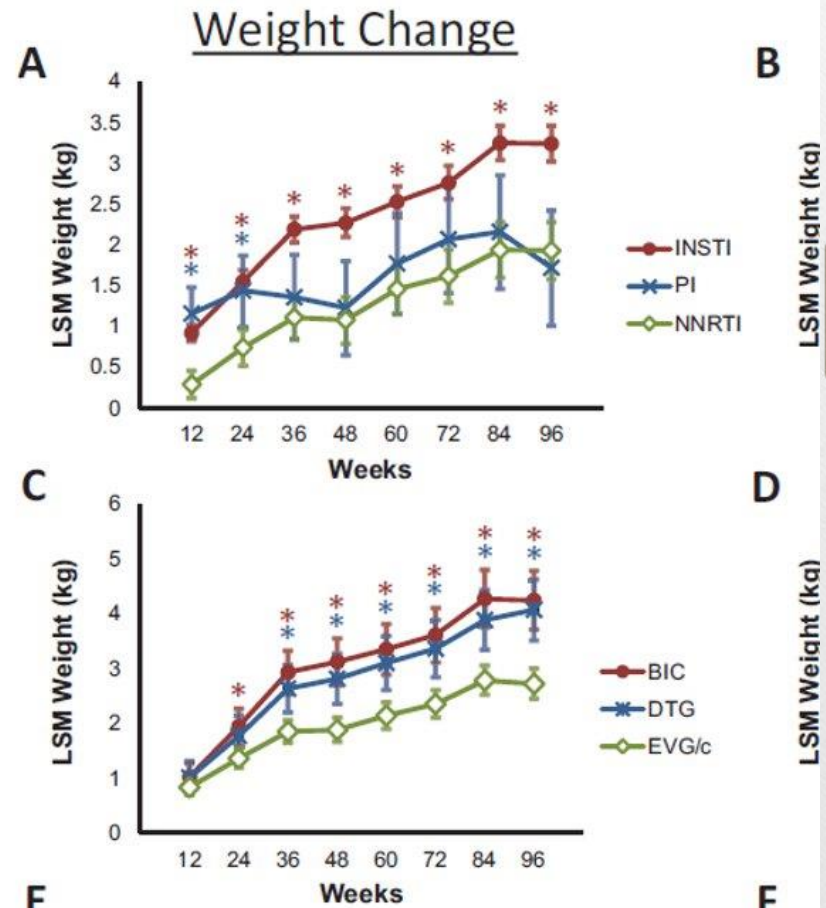
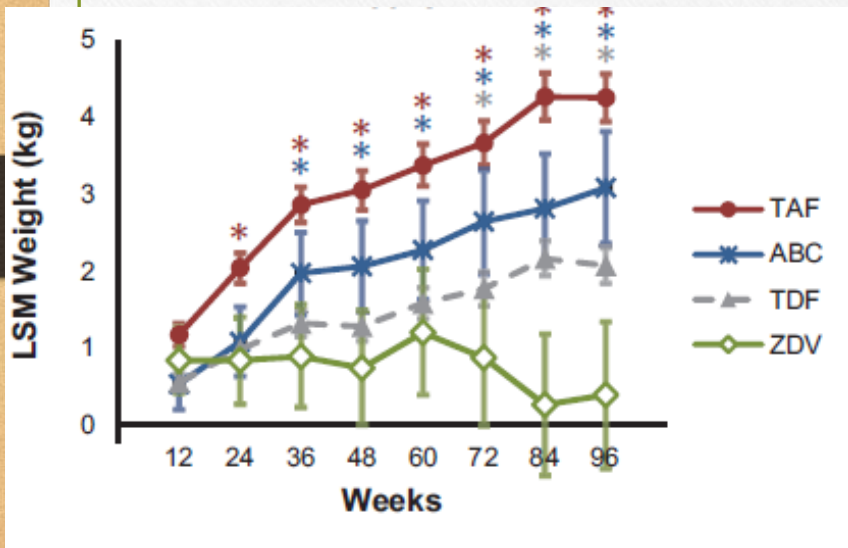
Grandes **disparités** selon les combinaisons : effet INI visuel

17% patients : augmentation de **plus de 10% poids de base**

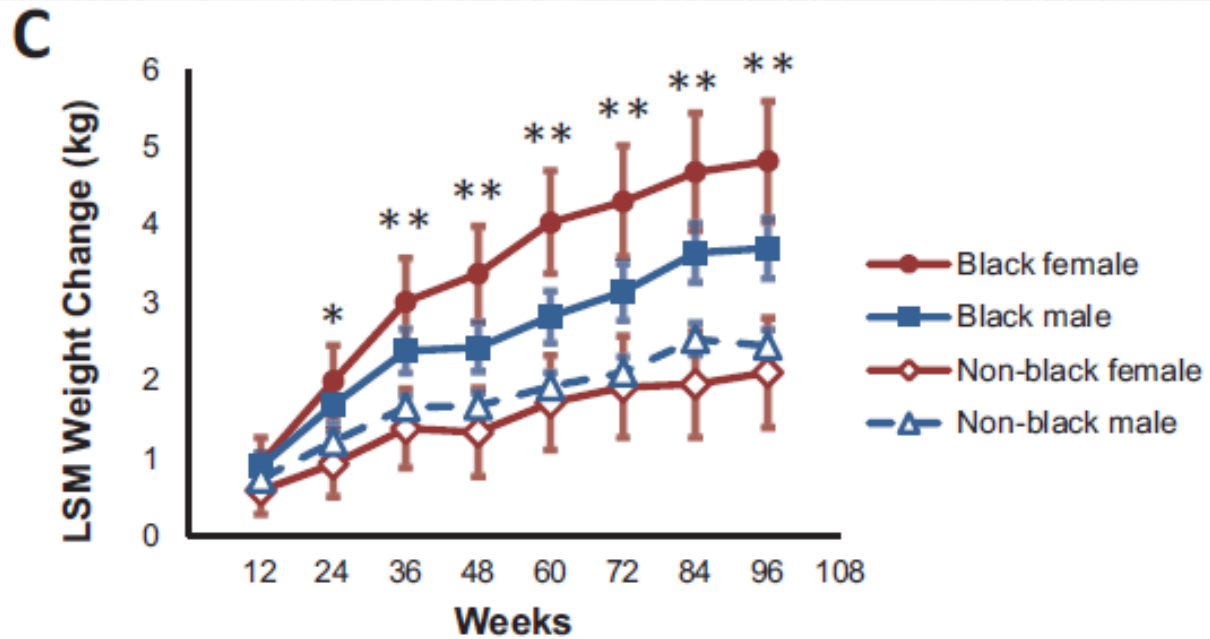
■ Facteurs associés à une prise de plus de 10% de poids à 48 semaines

- Analyse multivariée :
- ✓ **D'abord : CD4 en baseline +++ : <200** : gain moyen de 2.97 kg par rapport à CD4 baseline >200
- ✓ **Puis Cv baseline >100.000 copies** : associé poids moyen pris de 0,96 kg par rapport à Cv baseline <100.000
- ✓ 3ème agent : **Bictégravir/ Dolutégravir** (par rapport à EVG)
- ✓ INTI : **TAF** (par rapport à TDF)

En images



Des disparités au sein de la population...

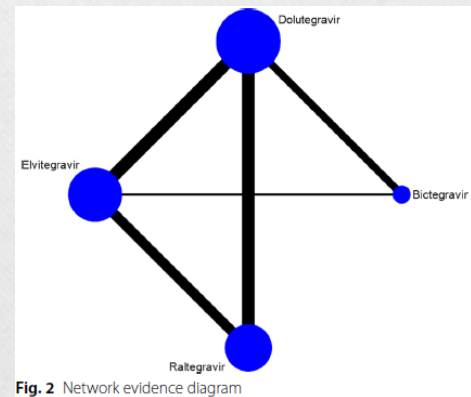


Encore des données

- Bai *et al* : méta-analyse : données de poids avant-après sous INI (**naïf ou en switch**)
- 3 RCT 5 cohortes : 11 000 patients
- Prise de poids : DTG>BIC>RAL>EVG

Table 2 Results of a network Meta-analysis of weight gain in patients with HIV/AIDS (MD, 95% CI)


BIC			
0.06 (− 1.15, 1.27)	DTG		
1.19 (− 0.22, 2.60)	1.13 (0.18, 2.07)	EVG	
0.80 (− 0.70, 2.29)	0.73 (− 0.22, 1.69)	− 0.39 (− 1.42, 0.63)	RAL



- 
- Principal signal de prise de poids **DTG, BIC, TAF**

Mais...

- Dû à la puissance des molécules et diminution rapide cv ?
- Un effet propre au médicament ou au contexte de prise en charge ?
- Question d'un meilleur profil de sécurité digestif tout simplement ?
- Concentrations différentes dans le tissu adipeux ?
- Pourquoi surtout le DTG ?

- 
- Différence de prise de poids avec cohorte historique :
INI et TAF
 - Principal signal de prise de poids **DTG, BIC, TAF**

Mais...


- Dû à la puissance des molécules et diminution rapide cv ?
- Un effet propre au médicament ou au contexte de prise en charge ?
- Question d'une meilleure tolérance digestive tout simplement ?
- Concentrations différente dans le tissu adipeux ?
- Pourquoi surtout le DTG ?

- 
- Données DISCOVER (USA, Europe) 48 sem : TDF FTC vs TAF FTC : 1,1 kg dans le bras TAF > TDF

On retrouve un « effet » prise de poids même en PrEP !!


Mais effet hypolipémiant du TDF qui explique la différence ?

TAF : pas de mécanisme direct

- 
- Différence de prise de poids avec cohorte historique :
INI et TAF
 - Principal signal de prise de poids **DTG, BIC, TAF**

Mais...

- Dû à la puissance des molécules et diminution rapide cv ?
- Un effet propre au médicament ou au contexte de prise en charge ?
- Question d'une meilleure tolérance digestive tout simplement ?
- Concentrations différente dans le tissu adipeux ?
- Pourquoi surtout le DTG ?



Prise de poids sous dolutégravir : hypotheses

- DTG : effet « off target » : inhibition ligand endogène au récepteur à la mélanocortine MC4R
- Des mutations MC4R sont retrouvées pour des obésités héréditaires
- Mais... les concentrations en DTG en clinique ne sont pas suffisantes pour atteindre les IC_{50} mesurées.

Griesel R et al. Concentration-response relationships of dolutegravir and efavirenz with weight change after starting antiretroviral therapy. Br J Clin Pharmacol. 2022;88(3):883-893.

McMahon et al. Lack of an association between clinical INSTI-related body weight gain and direct interference with MC4 receptor (MC4R), a key central regulator of body weight. PloS one, 15(2)

■ Prise de poids sous ARV : conclusion

- Une réalité !
- Sans doute dû à une association de facteurs :
démographiques + Cv et CD4 baseline + classe
médicamenteuse
- **TAF et DTG : des mécanismes différents ??**
- Ne pas oublier le contexte américain : gain de près de 1 kg /an chez les 20-40 ans, proportion d'obèses qui a doublé depuis 1998 dans certaines séries
- Pas de conséquences cliniques observées...pour l'instant (obésité = inflammation)



Pharmacocinétique chez l'obèse

Absorption

Distribution

Métabolisme

Excrétion

- **RGO**: 50% des obèses

Pharmacocinétique chez l'obèse

Absorption

Distribution

Métabolisme

Excrétion

- RGO: 50% des obèses
- **Augmentation du Vd** : IP, INNTI, INI : lipophiles : sous-dosage
Augmentation α 1- glycoprotéine : \downarrow Vd

Pharmacocinétique chez l'obèse

Absorption

Distribution

Métabolisme

Excrétion

- **RGO**: 50% des obèses
- **Augmentation du Vd** : IP, INNTI, INI : lipophiles : sous-dosage
Augmentation α 1-glycoprotéine : \downarrow Vd
- Modifications histopathologiques hépatiques : **\uparrow réactions Phase II**

Pharmacocinétique chez l'obèse

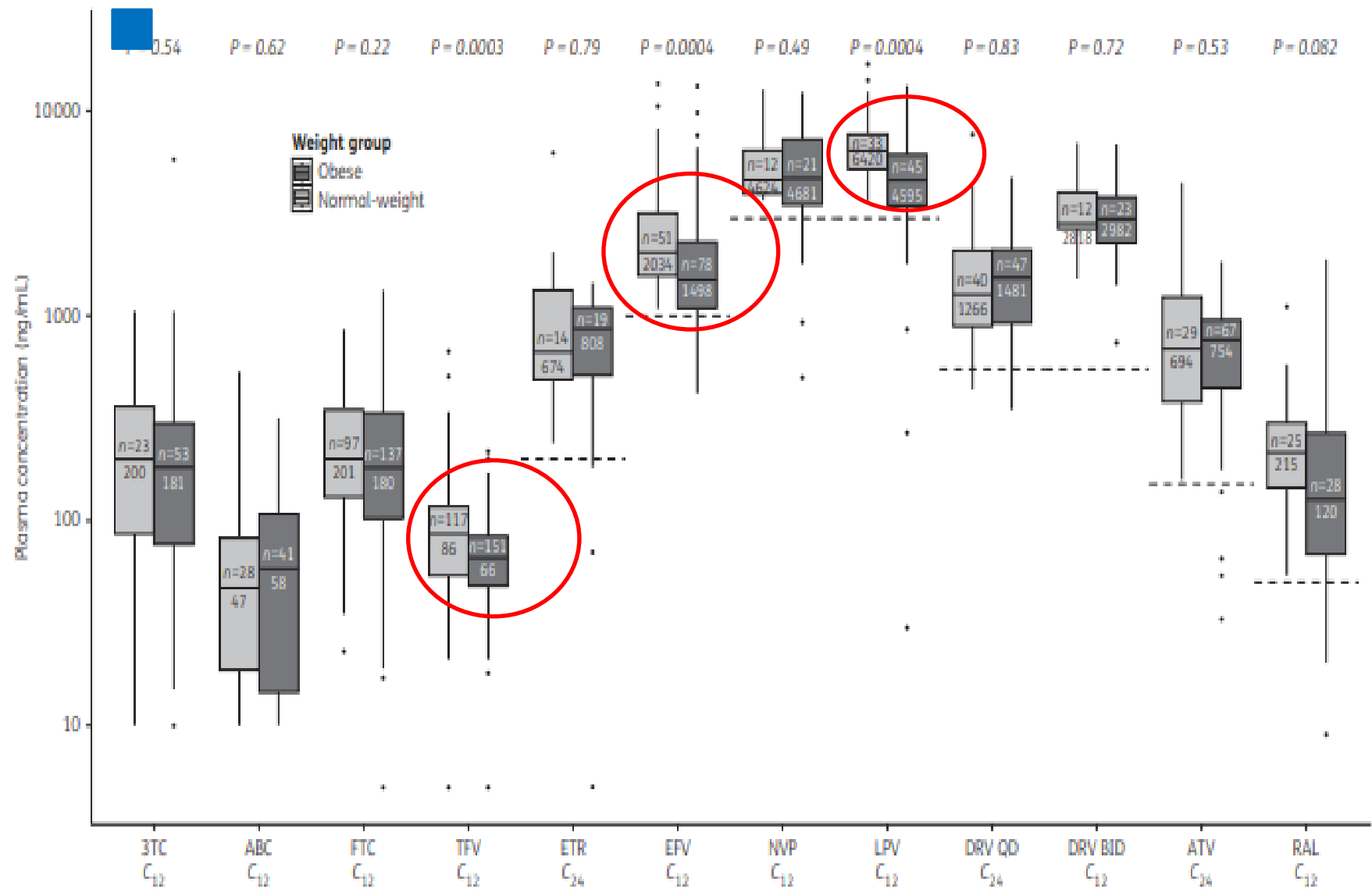
Absorption

Distribution

Métabolisme

Excrétion

- **RGO**: 50% des obèses
- **Augmentation du Vd** : IP, INNTI, INI : lipophiles : sous-dosage
Augmentation α 1- glycoprotéine : \downarrow Vd
- Modifications histopathologiques hépatiques : **\uparrow réactions Phase II**
- **Augmentation clairance** créatinine (\uparrow nb néphrons et du débit sanguin)



■ Conséquences sur l'exposition aux IN(n)TI, IPs

- Analyse multivariée : association entre $IMC > 30$ et survenue d'une $C_{min} < \text{seuil}$ confirmée
- EFV :
 - 20% des C_{min} inférieures au seuil d'efficacité (1000 ng/ml) groupe obèses vs 0% non obèses ($p < 0,05$)
- Mais : pas de lien entre sous dosage et échec virologique à 1 an de suivi



Eléments d'explication

- TDF : prodrogue TDF lipophile et ↑ débit sanguin rénal

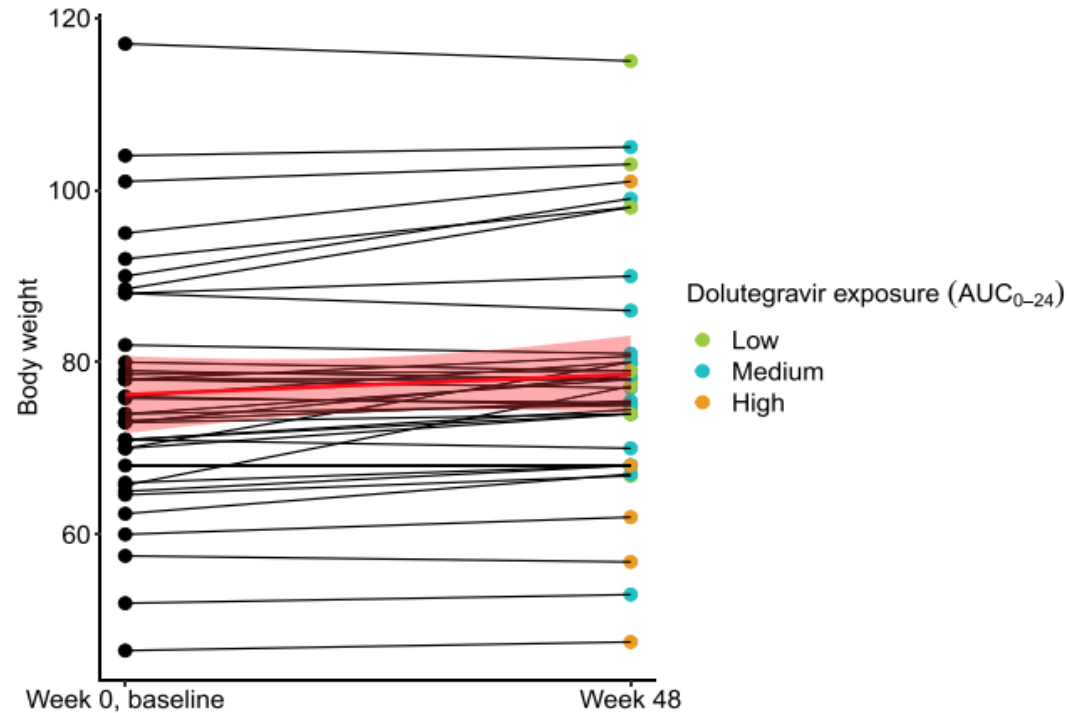
Nb : diminution des C_{min} moins marquée dans le groupe avec IP associé : possible effet du booster sur les transporteurs rénaux

- EFV : lipophile++ : séquestration dans tissu adipeux
- RAL : hydrophile : diminution de l'absorption (RGO) ?



INI : côté dolutégravir

- Question du lien concentration en DTG-prise de poids
- Etude ancillaire de l'essai SIMPL'HIV :
DTG+FTC vs cART
- Population : déjà traitée par cART avec $cv < 50$, grande majorité caucasienne $n=39$, naïve de DTG, switchée sous DTG+FTC
- NADIR cv et CD4 médian : 259 copies/ml, 648/mm³

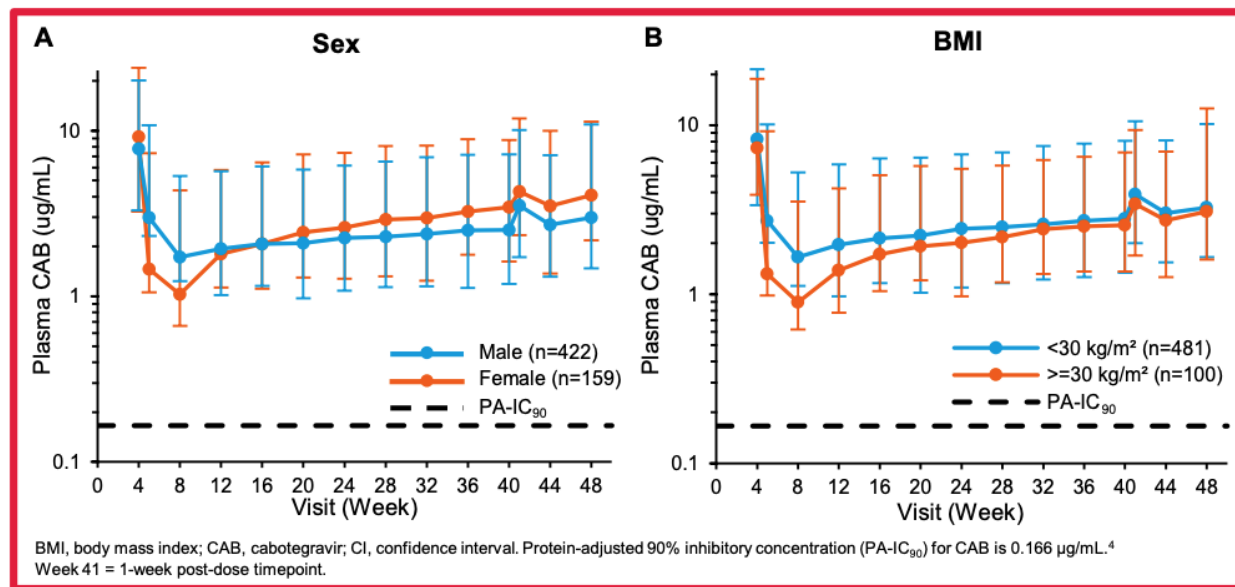


- Gain de poids moyen : 2,4. kg
- Pas d'association entre prise de poids sur 48 sem. de traitement et C_{min}/AUC/C_{max} DTG ($p > 0,9$)
- Y compris après ajustement sur CD4 NADIR cv , sexe, ethnicité, âge, poids baseline

Stratégies long-acting chez l'obèse : cabotégravir-rilpivirine

- Données PK : cabotégravir essais FLAIR (patients naifs) + ATLAS (indétectables sous TARV)

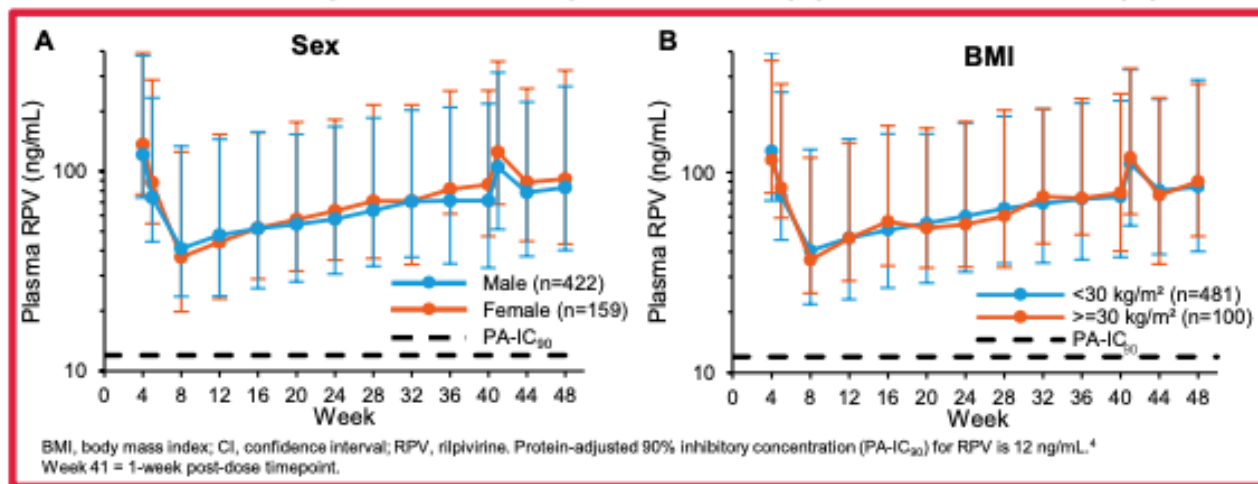
Figure 3. Median (5th and 95th Percentile) Pooled CAB PK Profiles in ATLAS and FLAIR Through Week 4–48 by Sex at Birth (A) and Baseline BMI (B)



Stratégies long-acting chez l'obèse : cabotégravir-rilpivirine

- Données PK : rilpivirine

Figure 4. Median (5th and 95th Percentile) Pooled RPV PK Profiles in ATLAS and FLAIR Through Week 4–48 by Sex at Birth (A) and Baseline BMI (B)



Quelles conséquences ?

- Données issues des essais FLAIR ATLAS et ATLAS 2M recherche des facteurs prédictifs d'échec virologique
- 17 CVF/1636 patients inclus
- 1039 patients : 13 échecs virologiques (pas d'effet centre)

N	Parameter	Full model OR (95% CI), P ^a	Backwards elimination model OR (95% CI), P ^a
1039	RPV RAM(s) at baseline	30.23 (6.25->99), <0.001	40.36 (8.81->99), <0.001
	Log ₂ of <i>post hoc</i> Week 8 RPV trough concentration	3.85 (1.15-14.29) ^b , 0.029	5.00 (1.79-16.6) ^b , 0.002
	Baseline HIV-1 subtype A6/A1	2.37 (0.34-22.14), 0.394	5.92 (1.62-22.8), 0.008
	BMI (kg/m ²) at baseline	1.08 (0.96-1.22), 0.192	1.13 (1.02-1.24), 0.020
	Prespecified INSTI polymorphism (excluding L74I [excluding mixtures with L74M]) at baseline	0.16 (0.01-1.05), 0.057	0.14 (0.01-0.9), 0.038
	NNRTI RAM(s) (excluding RPV RAMs) at baseline	2.64 (0.72-9.21), 0.137	2.78 (0.78-9.63), 0.111
	Q8W regimen	2.76 (0.65-11.68), 0.164	2.77 (0.67-11.38), 0.156
	L74I (excluding mixtures with L74M) INSTI polymorphism at baseline	2.51 (0.33-13.85), 0.347	Eliminated from model
	Female (sex at birth)	1.09 (0.26-4.36), 0.899	Eliminated from model
	Log ₂ of <i>post hoc</i> Week 8 CAB trough concentration	0.66 (0.25-1.74), 0.395	Eliminated from model

Caractéristiques à l'initiation prédictives d'échec

Combinaison **de deux** des 3 facteurs de risque à l'initiation parmi :

- sous-type viral A1/A6
- la présence de mutations de résistance archivées à la rilpivirine
- un IMC >30 kg/m²

=associée à une majoration du risque d'échec virologique

(25.7 %).

Baseline factors	Virologic success ^a n (%)	CVF ^b n (%)
At least two of the three baseline factors	25/35 (71.4)	9/35 (25.7)
RPV RAM(s) + HIV-1 subtype A6/A1	2/3 (66.7)	1/3 (33.3)
RPV RAM(s) + BMI ≥ 30 kg/m ²	7/10 (70.0)	3/10 (30.0)
HIV-1 subtype A6/A1 + BMI ≥ 30 kg/m ²	16/21 (76.2)	4/21 (19.0)



Quid des concentrations chez les patients ?

- 69% des patients en échec avec des C_{\min} en cabotégravir+ rilpivirine $< C_{\min}$ médianes 4 semaines après la première administration
- 54% patients en échec cc dans le premier quartile <32 ng/mL RPV, <1120 ng/mL cabotégravir



Long Acting et obésité : conclusion

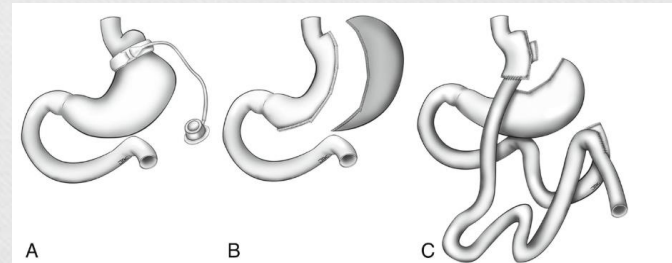
- Données préliminaires...
- Vers une combinaison de facteurs de risques d'échec, dont BMI et Cmin RPV à 4 semaines de l'initiation injectable
- Cmin cabotégravir à 4 semaines de l'initiation injectable : méfiance si <1120 ng/mL !
- Intérêt d'un dosage juste avant la deuxième injection


Ensemble des recommandations :

https://sfpt-fr.org/images/documents/STP/Recommandations_STP_Cabotegravir_Ripivine_Long-acting_ANRS_AC43_v1_131021_frenchversion.pdf

Chirurgie bariatrique

- En forte progression y compris en France : 65% patients : IMC>40
- Plusieurs techniques
 - **Sleeve gastrectomie** : > 60% interventions
 - restriction alimentaire + effet satiété
 - **Bypass (Roux) en Y** : 30% interventions : poche gastrique de petit volume + une **dérivation** entre l'estomac et le jéjunum par une anse intestinale montée en « Y »
 - **Dérivation biliopancréatique**





Chirurgie bariatrique : quelles conséquences sur le médicament ?

- Motilité gastrique : modifiée
- PH gastrique : ↑
- Surface d'absorption : diminuée
- Effet de premier passage : ↓ (bypass)
- Pour évaluer les conséquences de la chirurgie, dans l'idéal :
AUC avant + AUC post chir. immédiat + AUC à distance + cv concomitante



Sites d'absorption des ARV

Médicament	Site
Darunavir	Intestin grêle
Dolutégravir	Duodénum
Bictégravir	?
Emtricitabine	?
Efavirenz	Duodénum jéjunum
Lamivudine	Duodénum jéjunum
Raltégravir	Iléon
Rilpivirine	?
Ténofovir disoproxil	Duodénum ?




Ce que l'on sait...

Médicament	Type de chirurgie	Effet PK	Effet PD
Bictegravir	Bypass	↓ 25% AUC à 5 sem post chir.	Cv indélectable à 6m
Darunavir	Bypass	↓ Cmin 20% 24M post chir	Succès à 6M de traitement
	Bypass	J3 post chir. ↓ 50% AUC 10 S post chir. : AUC inchangée	Succès à 1an
Dolutégravir	Bypass	Cmin à au moins 6M post et 15J après chir >Cmin sauf patient à 15j de la chir : passé à 50 mg x2	Succès (délai ?)
	Gastrectomie Patient 1	1er patient : Cmin constantes av et après en QD jusqu'à M20	Cv se positive après chir malgré Cmin DTG ++
	Patient 2	2e patient : C min à 900 en QD M14	Cv restée indect
Efavirenz	Gastrectomie 1 patient	Pas différence AUC avant après à 3M et 6M	0



Ce que l'on sait...

Médicament	Type de chirurgie	Effet PK	Effet PD
Raltégravir	Gastrectomie 2 patients	Patient 1 Cmin 83ng à 1M post chir. (400 mg BID) Patient 2 : C16h "après" chir à 372 ng/mL	Cv ind. immédiat post chir. Succès viro à 5M
Rilpivirine	Gastrectomie	Cmin 150 à M1	Cv ind. M1 post chir.
TDF	Bypass	Cmin zone cible à 24M post-chir	Succès viro 6M de PEC
	Gastrectomie 4 patients	AUC/2 à 1M puis normalise > 6 M Cmax diminuée à 1M puis normale à partir de 3M	Cv ind. de 7M à 26M après chir.
	Gastrectomie 2 patients	Cmin à M2 et à M3 en zone cible	Cv ind. Immédiat post chir.
	Gastrectomie 5 patients	AUC idem avant après (3M)	1 seule cv positive après chir = patient sous RAL (ions?) → switch
TAF	Bypass PK à 5 sem après chir	↑ Cmax à 5 sem	Cv indétectable à 6M



Chirurgie bariatrique et ARV : que retenir ?

- Trop peu d'effectifs pour généraliser !
- Encore moins de données sur des molécules récentes :
BIC, TAF, DOR : en pratique : comparer avant/après chirurgie
(C_{max}+C_{min})
- **Sleeve** : peu (pas) de changements d'exposition
- **Bypass** : tendance à des diminutions transitoires en
post chir immédiat (DRV DTG) sans conséquences sur la
charge virale
- Vigilance suppléments (cations bivalents) qui diminuent
++ absorption

Conclusion

- Obésité et ARV : un tandem !
- Signal de prise de poids sous Dolutégravir et TAF : bon niveau de preuve (Bictégravir ?)
- Pharmacocinétique chez l'obèse : vigilance sur TDF, EFV, Cabotégravir et rilpivirine
 - ne pas hésiter à doser si $IMC > 30$!
- Chirurgie bariatrique et ARV : peu de données (rassurantes) : risque de sous dosage en phase précoce de la chirurgie.
 - C_{min} + C_{max} en particulier pour les molécules les plus récentes (TAF, bictégravir, doravirine)

