

# Prise de poids et Antirétroviraux

Dr roland Landman

Corevih IDF Ouest 8/10/2024



# Liens d'intérêt

- Gilead Sciences
- MSD
- ViiV Healthcare

- Prise de poids et antirétroviraux

- Quand : Prise de poids à l'initiation et après un changement de traitement ARV
  - Quels ARV
  - - Quels traitements dans la prise de poids sous ARV

Prise de poids à l'initiation

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 29, 2019

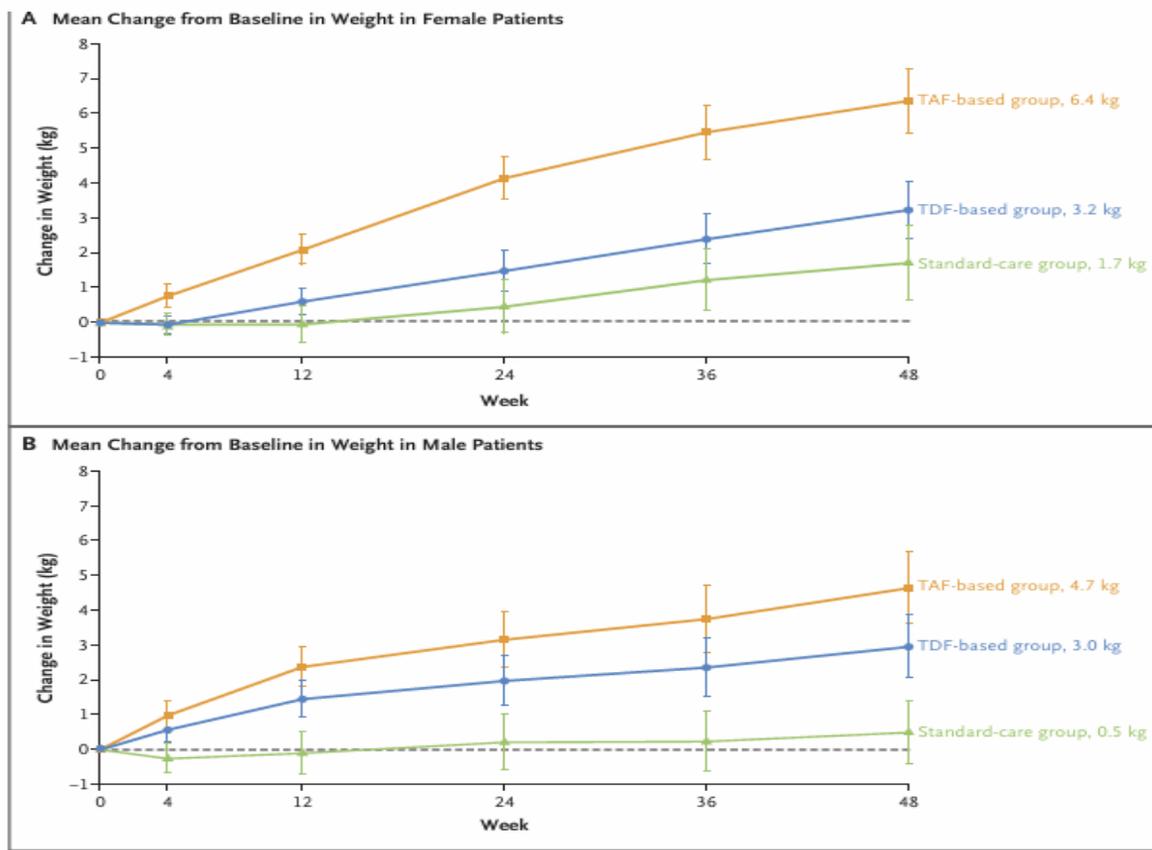
VOL. 381 NO. 9

## Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV

W.D.F. Venter, M. Moorhouse, S. Sokhela, L. Fairlie, N. Mashabane, M. Masenya, C. Serenata, G. Akpomiemie, A. Qavi, N. Chandiwana, S. Norris, M. Chersich, P. Clayden, E. Abrams, N. Arulappan, A. Vos, K. McCann, B. Simmons, and A. Hill

L'étude ADVANCE a permis de mettre en évidence une prise de poids différente en fonction des stratégies ARV

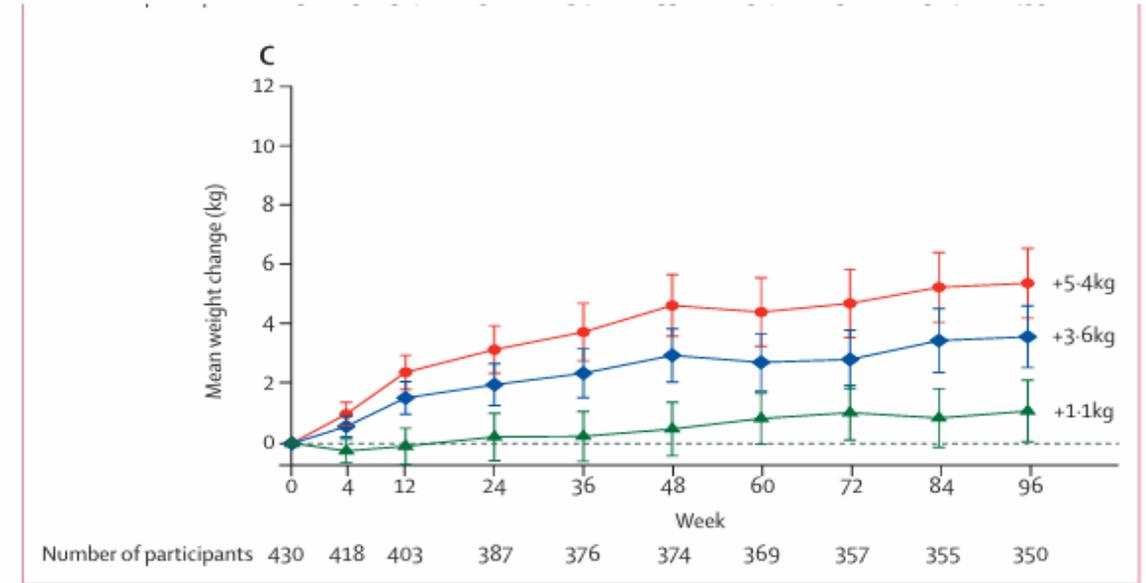
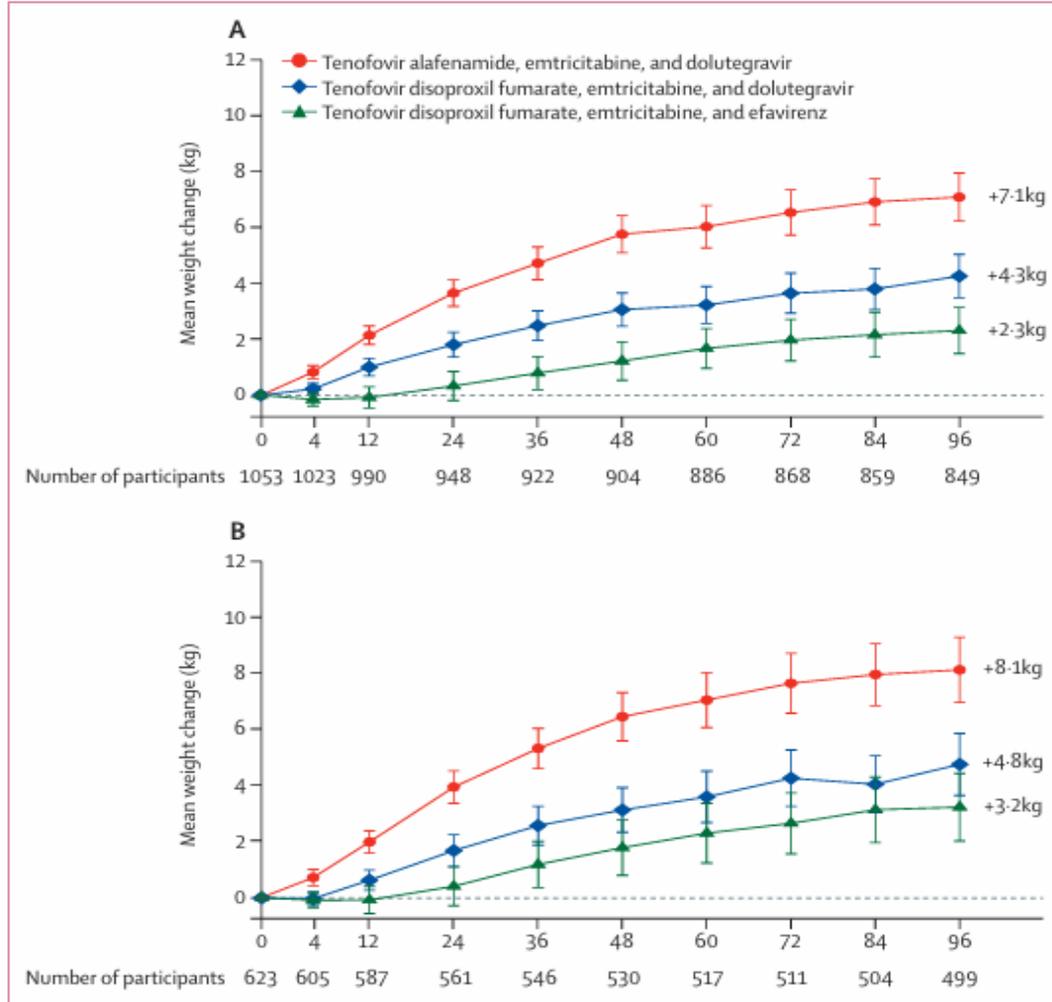
Gain de poids S48



**Figure 3. Change in Body Weight over Time.**

Shown is the mean change from baseline in weight in female patients (excluding those who were pregnant) (Panel A) and in male patients (Panel B).

# Advance : weight change S96

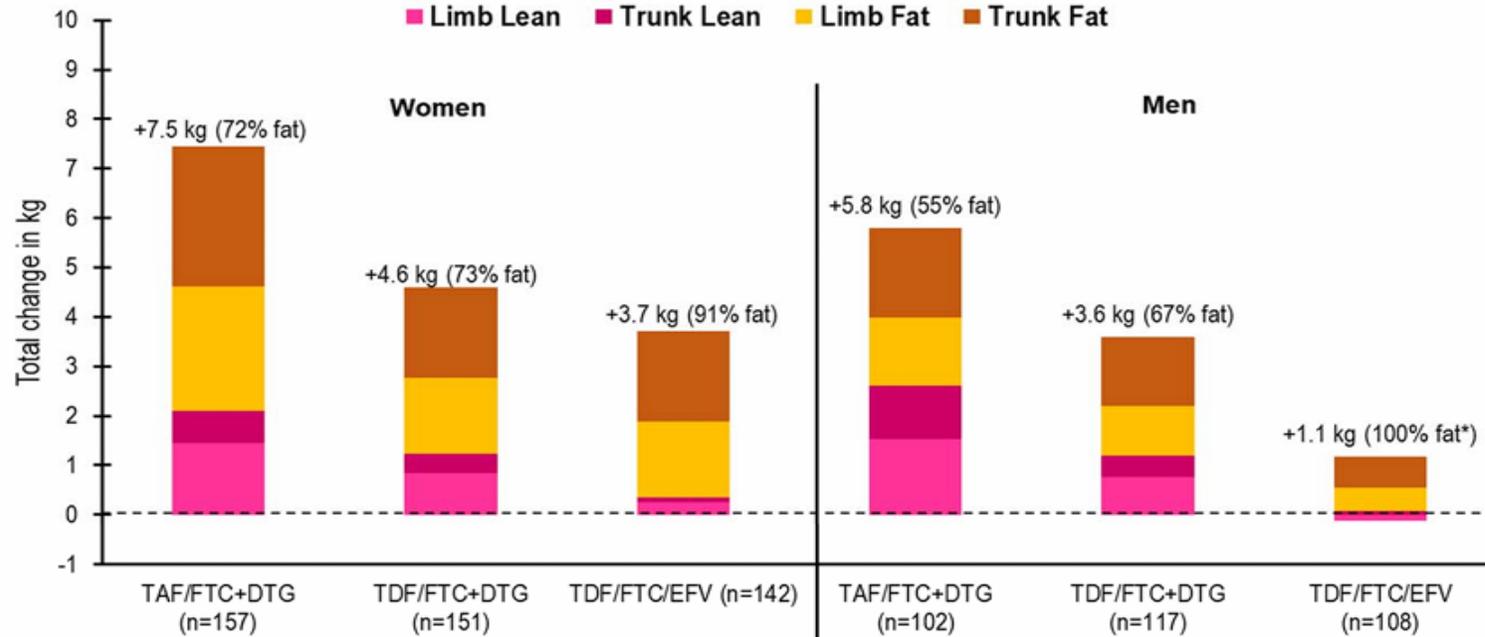


**Figure 3: Change in bodyweight over time**

Mean change in bodyweight over time in all randomly assigned individuals (A), all randomly assigned women (B), and all randomly assigned men (C). Error bars show SD.

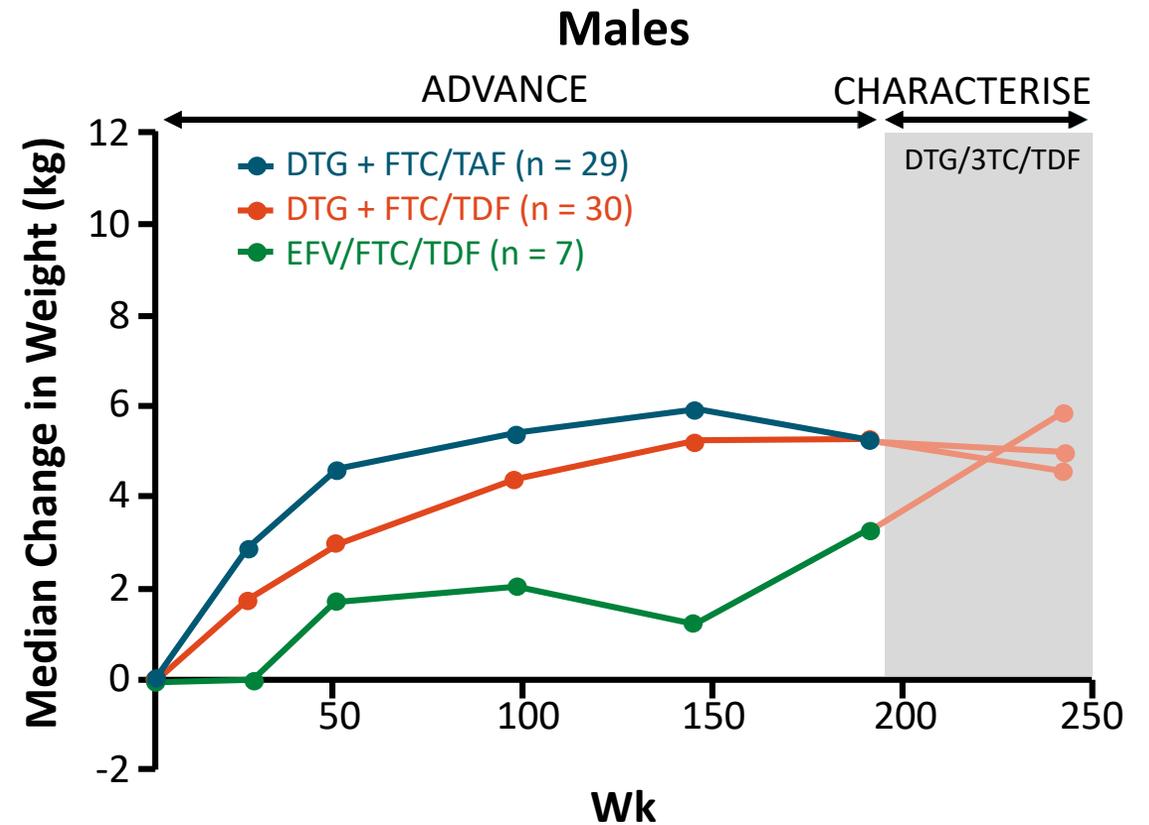
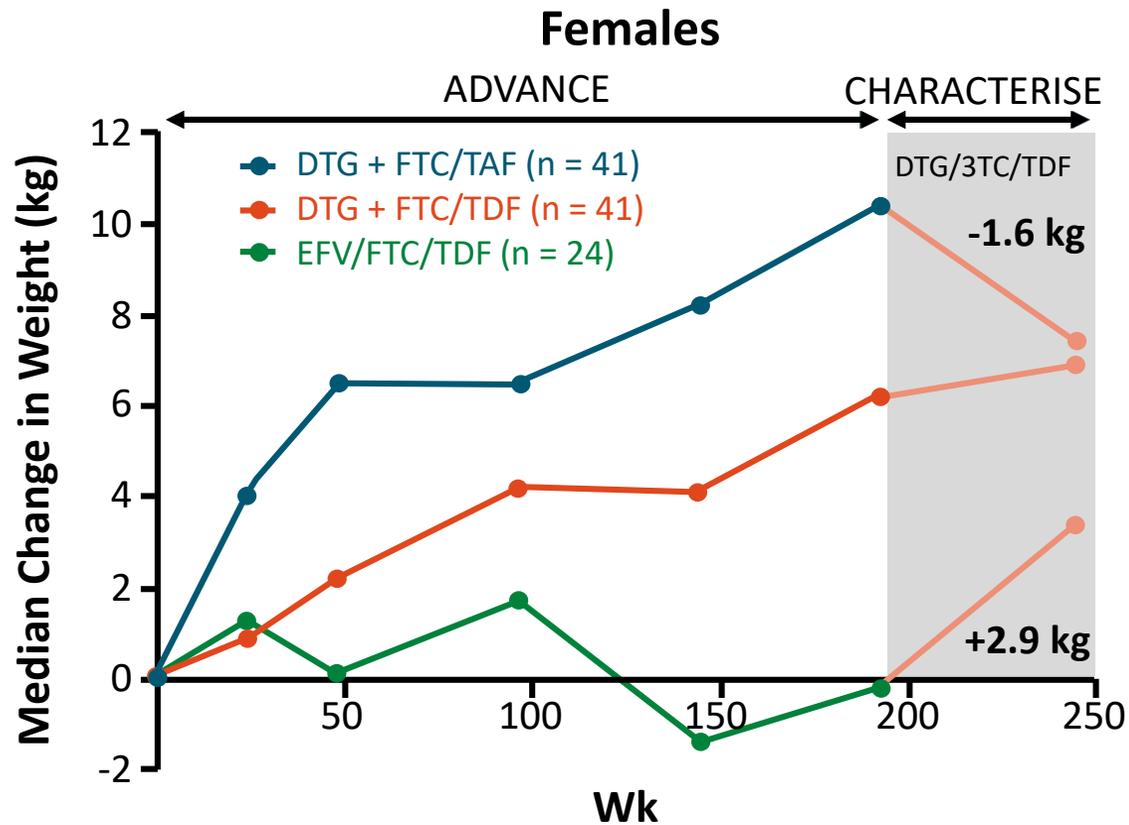
# Modification de poids et répartition masse grasse et maigre ADVANCE)

Figure S1: DXA scans: Changes to week 96; observed analysis



# CHARACTERISE: Weight Change by Sex After Switch

## From ADVANCE Trial Regimens to DTG/3TC/TDF



# ADVANCE: Risk of CVD and Diabetes, Patients Aged $\geq 30$ Yr

- Weight change 144 wk after ART initiation:
  - DTG + FTC/TAF (10.0 kg); DTG + FTC/TDF (6.0 kg); EFV/FTC/TDF (3.7 kg)

Estimated 10-Yr Risk of CVD, % (QRISK)	DTG + FTC/TAF	DTG + FTC/TDF	EFV/FTC/TDF
BL	0.60	0.50	0.50
Median $\Delta$ from BL to Wk 144	+0.36*	+0.25	+0.20

\*Significantly higher vs EFV/FTC/TDF ( $P = .016$ ).

Estimated 10-Yr Risk of Diabetes, % (Qdiabetes)	DTG + FTC/TAF	DTG + FTC/TDF	EFV/FTC/TDF
BL	0.30	0.30	0.30
Median $\Delta$ from BL to Wk 144	+1.50 <sup>†</sup>	+0.80	+1.25 <sup>‡</sup>

<sup>†</sup>Significantly higher vs DTG + FTC/TDF at Wk 48 ( $P = .008$ ), Wk 96 ( $P = .004$ ), and Wk 144 ( $P = .024$ ).

<sup>‡</sup>Significantly higher vs DTG + FTC/TDF at Wk 48 ( $P = .047$ ), Wk 96 ( $P = .005$ ), and Wk 144 ( $P = .048$ ).

# Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials

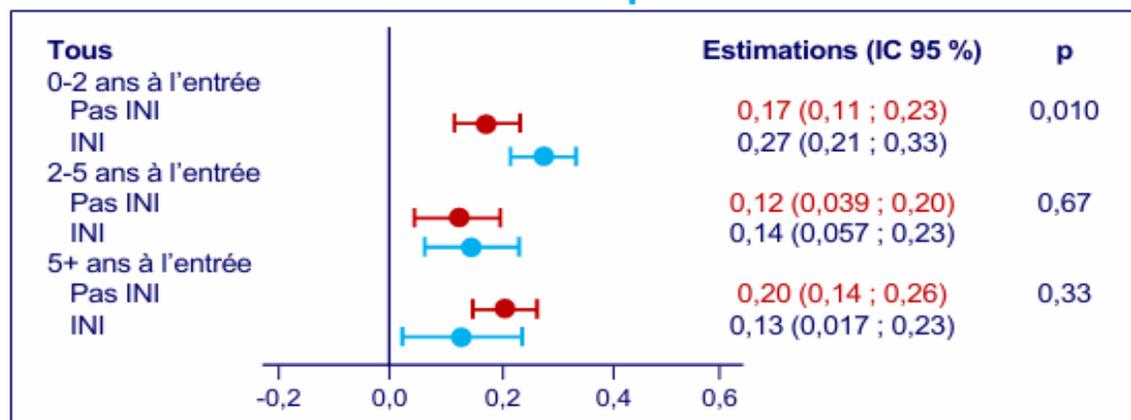
Paul E. Sax,<sup>1</sup> Kristine M. Erlandson,<sup>2</sup> Jordan E. Lake,<sup>3</sup> Grace A. McComsey,<sup>4</sup> Chloe Orkin,<sup>5</sup> Stefan Esser,<sup>6</sup> Todd T. Brown,<sup>7</sup> Jürgen K. Rockstroh,<sup>8</sup> Xuelian Wei,<sup>9</sup> Christoph C. Carter,<sup>9</sup> Lijie Zhong,<sup>9</sup> Diana M. Brainard,<sup>9</sup> Kathleen Melbourne,<sup>9</sup> Moupali Das,<sup>9</sup> Hans-Jürgen Stellbrink,<sup>10</sup> Frank A. Post,<sup>11</sup> Laura Waters,<sup>12</sup> and John R. Koethe<sup>13</sup>

- Clinical infectious disease 2020
- Analyse du gain de poids dans 8 essais randomisés première ligne d'ARV entre 2003 et 2015 : > 5000 participants; > 10 000 pt/année de suivis
- Facteurs de risque a l'inclusion pour un gain de poids:
  - CD4 bas, CV élevée, Femme, Afro américain, Non injecteur de drogues
  - INI ( DTG, BIC plus qu'EVG/Cob
  - RPV> EFV
  - TAF > TDF, AZT, ABC

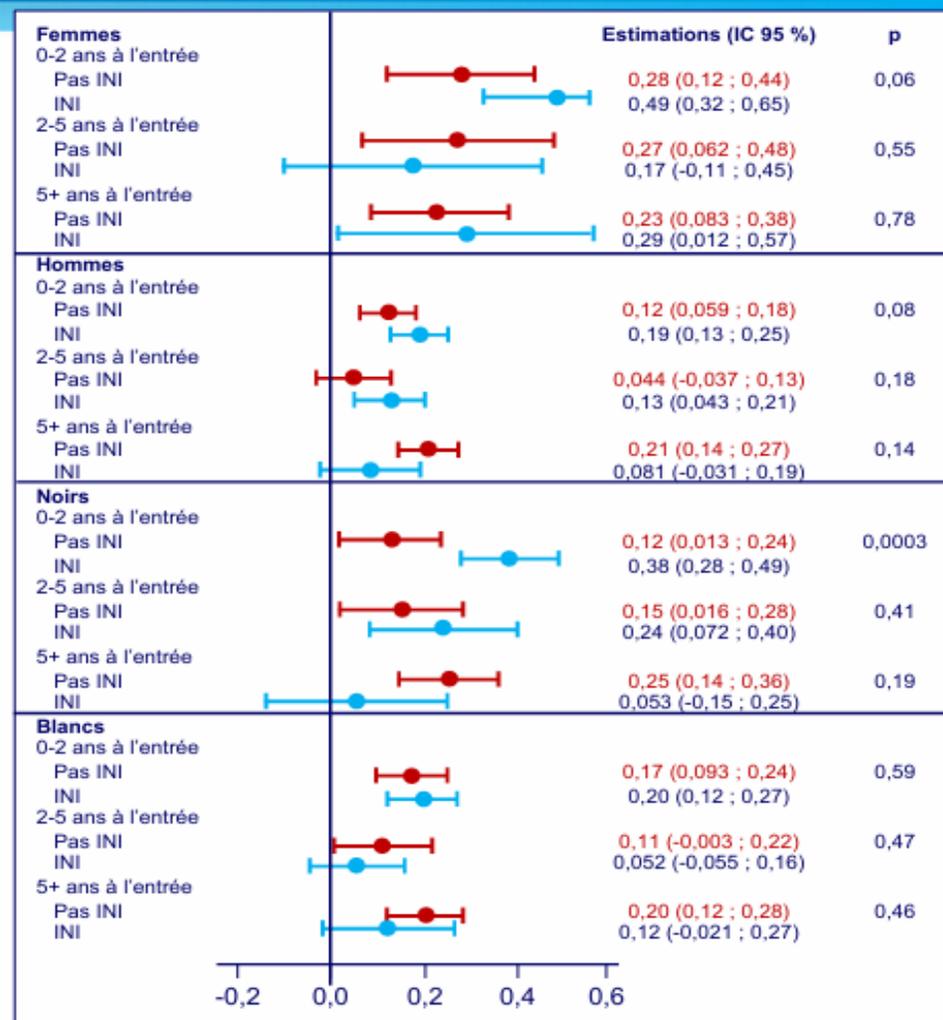
# Évolution de l'IMC à long terme selon la prise d'INI ou pas

- **5 475 participants** à l'essai de prévention REPRIEVE dont **2 493 sous INI**

## Evolution par année de l'IMC selon la durée d'ARV à l'inclusion et la prise d'INI ou non



- **Conclusions** : durant les 2 années de suivi
  - Pour les participants sous ARV depuis moins de 2 ans à l'inclusion, l'augmentation annuelle de l'IMC est plus élevée sous INI (0,29 vs 0,17), en particulier chez les femmes (0,51 vs 0,23) et les afro-américains (0,39 vs 0,19)
  - Pour les participants sous ARV depuis plus de 2 ans, augmentation modeste de l'IMC et non différente selon prise d'INI ou non





... de CROI 2023

# Inhibiteurs d'intégrase : impact sur les événements cardiovasculaires (1)

118

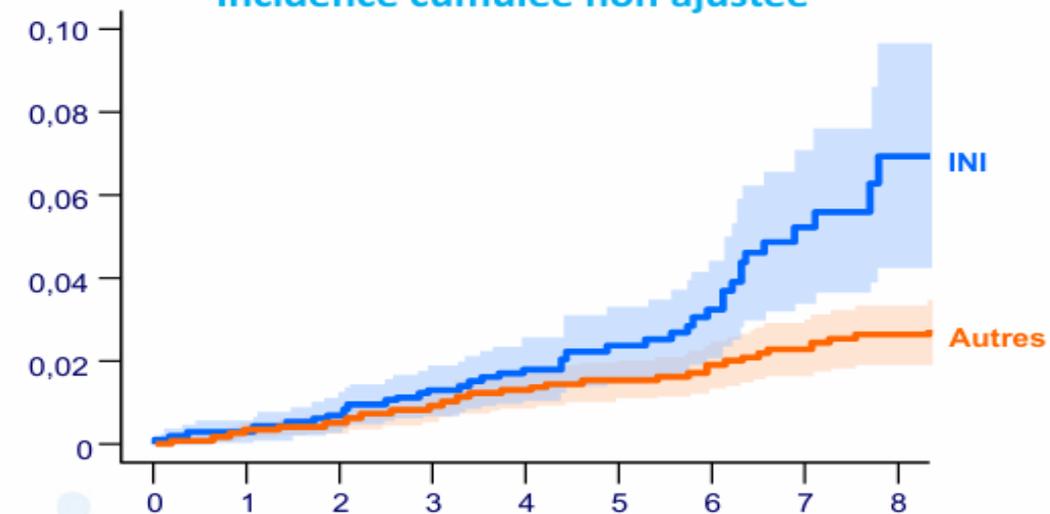
- **Cohorte Suisse**, patients initiant le traitement ARV après mai 2008
- **Critère de jugement** : 1<sup>er</sup> événement cardiovasculaire
  - Infarctus du myocarde
  - Accident vasculaire cérébral
  - Procédure cardiovasculaire invasive
- Modèle de régression logistique avec ajustements
- **5 362 patients**
  - 1 837 initiant un traitement à base d'INI
  - 3 525 initiant un traitement sans INI

## Caractéristiques des patients

	Groupe INI (n = 1 837)	Groupe pas d'INI (n = 3 525)
Age, années	39	38
Femmes	16 %	24 %
Origine africaine	11 %	18 %
IMC, kg/m <sup>2</sup>	24	23
Nadir CD4/mm <sup>3</sup>	330	278
Antécédent cardiovasculaire	1,5 %	1,5 %
Tabagisme	46 %	47 %
HTA	10 %	10 %
Traitement hypolipémiant	2,6 %	1,8 %
Diabète	2,1 %	1,8 %
ABC	23 %	12 %
TAF	40 %	1,4 %

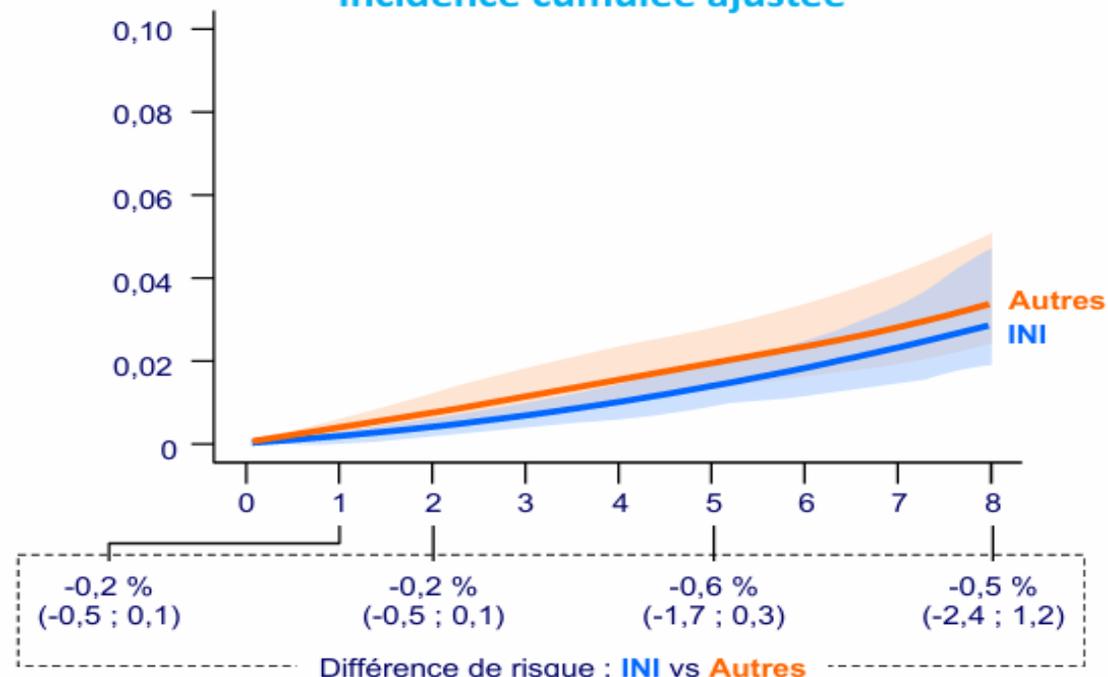
- Survenue de 116 événements cardiovasculaires au cours du suivi médian de 4,9 années (IQR : 2,4 - 7,4)

Incidence cumulée non ajustée



	Années depuis initiation ART								
N à risque	0	1	2	3	4	5	6	7	8
INI	1 813	1 615	1 398	1 165	945	722	504	275	130
Autres	3 549	3 161	2 855	2 522	2 227	1 933	1 582	1 261	976

Incidence cumulée ajustée

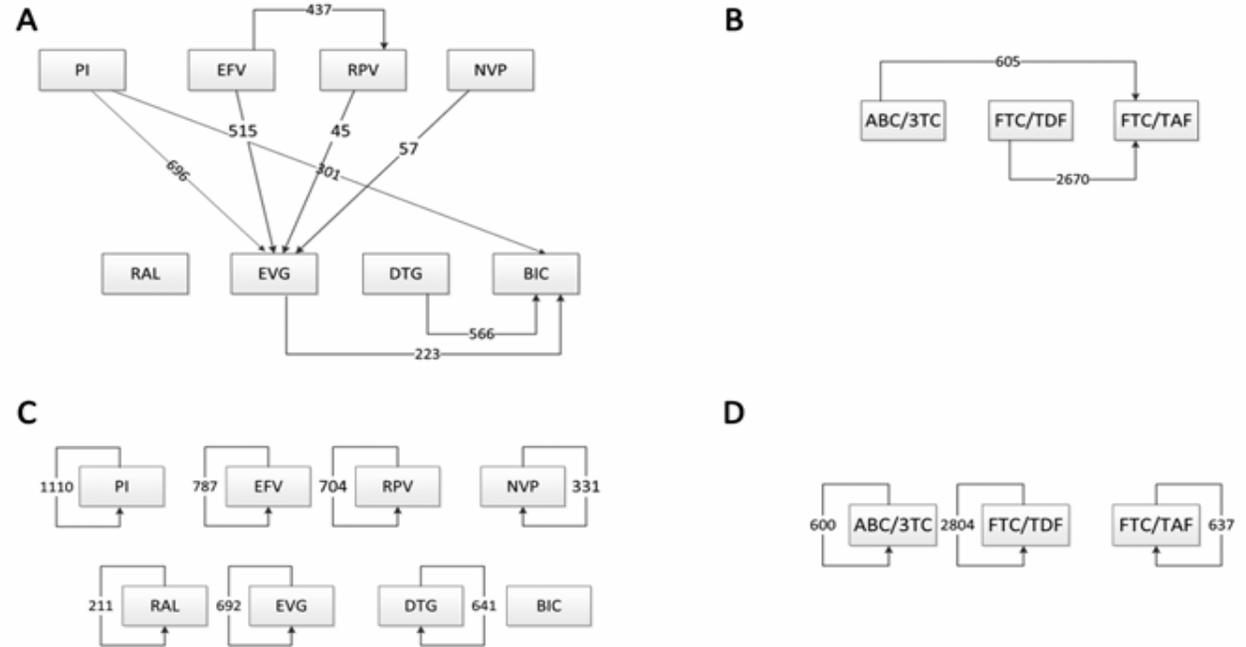


Ajustement sur année calendaire, âge, sexe, ethnicité, groupe de transmission VIH, niveau d'éducation, CD4, CV VIH, antécédents cardio-vasculaires personnels et familiaux, IMC, HTA, diabète, fonction rénale, traitement hypolipémiant ou anti-agrégant, ABC, TAF

# Weight Change Following Antiretroviral Therapy Switch in People With Viral Suppression: Pooled Data from Randomized Clinical Trials

Kristine M. Erlandson,<sup>1</sup> Christoph C. Carter,<sup>2</sup> Kathleen Melbourne,<sup>2</sup> Todd T. Brown,<sup>3</sup> Cal Cohen,<sup>2</sup> Moupali Das,<sup>2</sup> Stefan Esser,<sup>4</sup> Hailin Huang,<sup>2</sup> John R. Koethe,<sup>5</sup> Hal Martin,<sup>2</sup> Grace A. McComsey,<sup>6,7</sup> Chloe Orkin,<sup>8</sup> Frank A. Post,<sup>9</sup> Jürgen K. Rockstroh,<sup>10</sup> Paul E. Sax,<sup>11</sup> Hans-Jürgen Stellbrink,<sup>12</sup> Laura Waters,<sup>13</sup> Xuelian Wei,<sup>2</sup> and Jordan E. Lake<sup>14</sup>

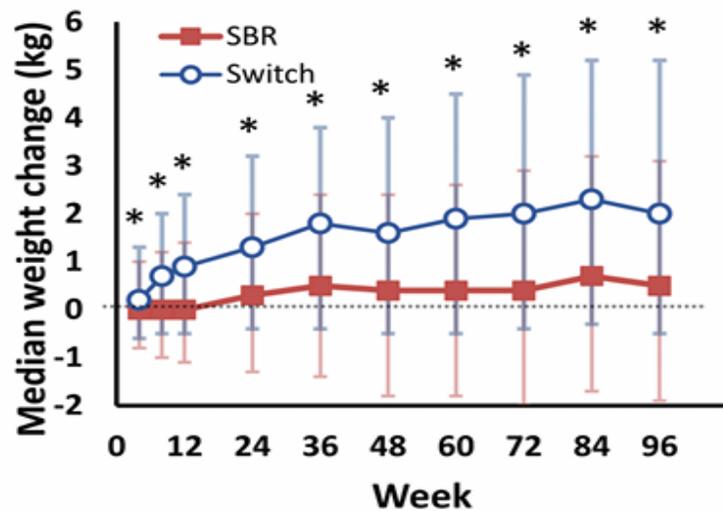
- Pooled analysis of 12 prospective clinical trials
- PWH randomized to switch ART (n = 4166) and those remaining on SBR (n = 3150) gained weight.



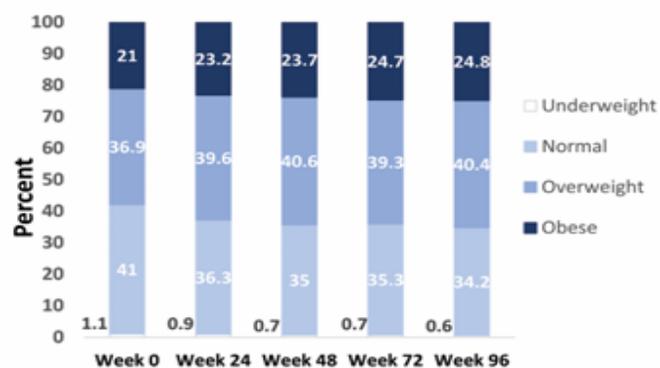
**Figure 1.** Schema for third-agent switch (A), nucleotide reverse transcriptase inhibitor (NRTI) switch (B), third-agent stable baseline regimen (SBR) (C), and NRTI SBR (D). Antiretroviral therapy agents are shown in boxes, with the arrows joining the pre- and post-randomization agent. Numbers indicate the number of participants within each switch or stay-on category. Abbreviations: 3TC, lamivudine; ABC, abacavir; BIC, bictegravir; DTG, dolutegravir; EFV, efavirenz; EVG, elvitegravir; FTC, emtricitabine; NVP, nevirapine; PI, protease inhibitor; RAL, raltegravir; RPV, rilpivirine; TAF, tenofovir alafenamide; TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

# switch

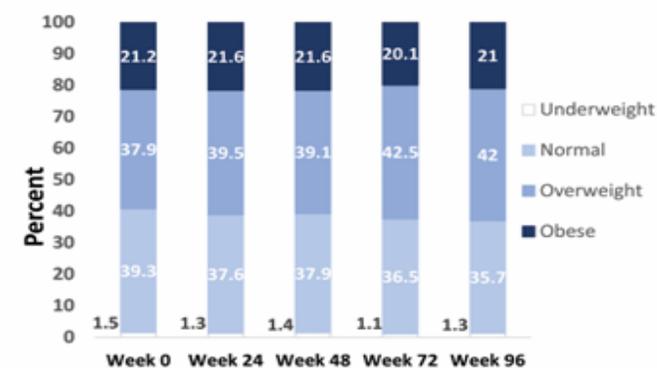
A



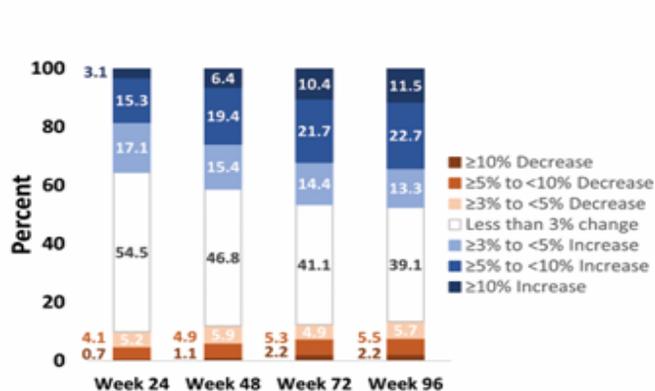
C



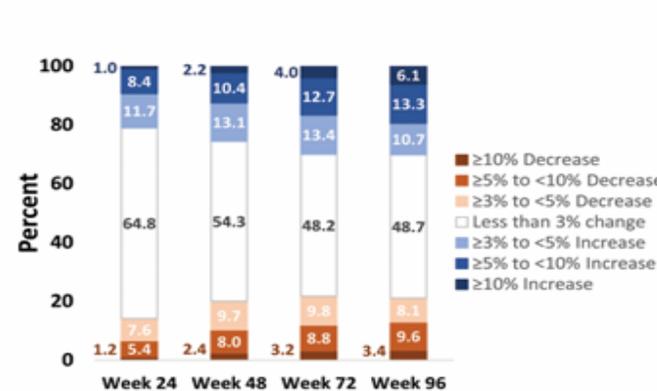
D



E



F



C et E : switch vers anti-intégrase ; E et F : régime stable

**Table 4. Factors Associated with  $\geq 10\%$  Weight Gain Up to Week 48**

Variable	Odds Ratio (95% Confidence Interval)	P Value
<b>Third-agent switch</b>		
EFV→RPV vs stay on EFV	4.2 (2.36–7.47)	<.0001
EFV→EVG vs stay on EFV	3.01 (1.72–5.27)	.0001
NVP→EVG vs stay on NVP	1.65 (0.44–6.19)	.4548
DTG→BIC vs stay on DTG	1.38 (0.78–2.42)	.2641
PI→BIC vs stay on PI	1.26 (0.75–2.10)	.3871
EVG→BIC vs stay on EVG	0.95 (0.48–1.90)	.8879
PI→EVG vs stay on PI	0.93 (0.60–1.45)	.7563
Stay on DTG vs stay on EFV	1.77 (0.92–3.38)	.0853
Stay on PI vs stay on EFV	1.55 (0.90–2.68)	.1144
Stay on RAL vs stay on EFV	1.5 (0.67–3.36)	.32
Stay on EVG vs stay on EFV	1.35 (0.74–2.45)	.3284
Stay on RPV vs stay on EFV	1.32 (0.73–2.39)	.3533
Stay on NVP vs stay on EFV	1.16 (0.54–2.49)	.696
<b>NRTI switch</b>		
TDF→TAF vs stay on F/TDF	2.58 (1.94–3.43)	<.0001
ABC→TAF vs stay on ABC/3TC	1.12 (0.59–2.12)	.7383
Stay on ABC/3TC vs stay on F/TAF	1.23 (0.64–2.34)	.5382
Stay on FTC/TDF vs stay on F/TAF	1.08 (0.62–1.89)	.7797
<b>Baseline characteristics</b>		
BMI category (underweight/normal vs obese)	2.42 (1.80–3.26)	<.0001
BMI category (underweight/normal vs overweight)	1.67 (1.34–2.08)	<.0001
Age category ( $\leq 35$ vs $> 35$ y)	1.5 (1.20–1.87)	.0003

P values are derived from a logistic regression model that included baseline BMI and age as risk factors and third agent switch and NRTI switch as fixed effects.

Abbreviations: 3TC, lamivudine; ABC, abacavir; BIC, bictegravir; BMI, body mass index; DTG, dolutegravir; EFV, efavirenz; EVG, elvitegravir; F, emtricitabine; FTC, emtricitabine; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NVP, nevirapine; PI, protease inhibitor; RAL, Raltegravir; RPV, rilpivirine; TAF, tenofovir alafenamide; TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

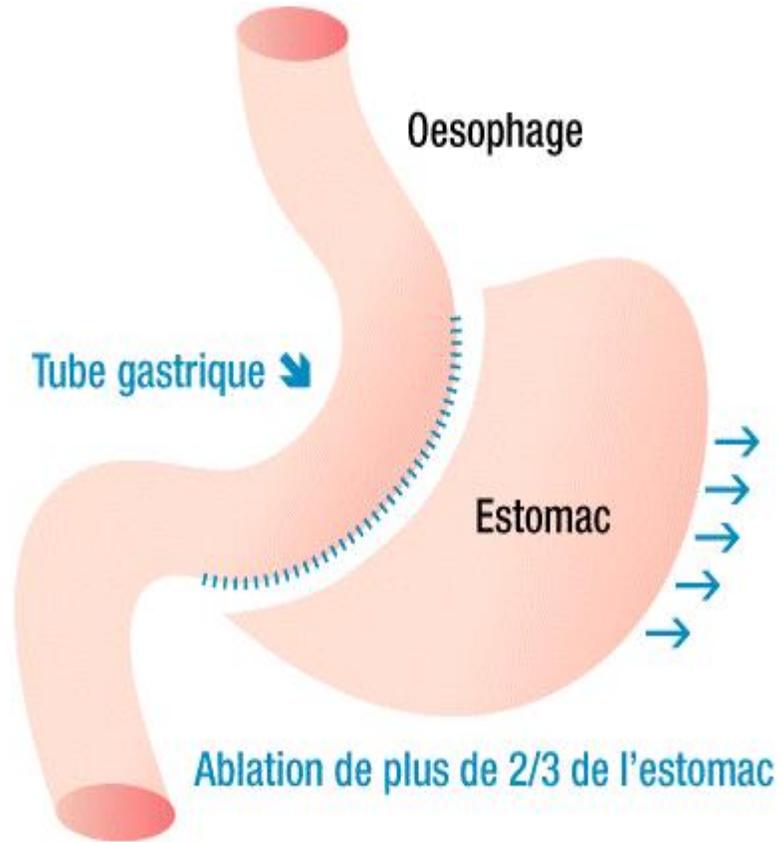
## Facteurs associés à la prise de poids

# ARV et Prise de poids

- Les anti-intégrases et TAF participent à une prise de poids
  - DTG/BIC > RAL/EVG
  - Naifs+++
  - Femmes
  - Afro
- TDF effet contraire : hypolipémiant, perte de poids
- En switch prise de poids plus modeste
- Approche cependant multifactorielle de la prise de poids
- Réversibilité : besoin d'étude randomisée

# Traitements de l'obésité

## Chirurgie: sleeve gastrectomie



# Les analogues de la GLP-1: Semaglutide et autres médicaments

- Joel Habener (Hôpital général du Massachusetts), Lotte Bjerre Knudsen (Novo Nordisk) et Svetlana Mojsov (Université Rockefeller) viennent d'être distingués par le prestigieux jury du prix Lasker dans la catégorie Recherche médicale clinique

# Mécanismes d'action

- *« Il est clair que l'époque où l'on disait que l'obésité était due à la paresse et à une mauvaise attitude est révolue. Les mécanismes de maintien du poids échappent à notre conscience. Cela fonctionne de la même manière que le corps régule inconsciemment la respiration – vous pouvez retenir votre souffle à court terme, mais le cerveau finira par prendre le relais. De la même manière, les gens peuvent facilement perdre du poids en suivant des régimes draconiens, mais le corps finira par reprendre le dessus à long terme. (...)*
- Le maintien du poids repose sur un circuit neuronal complexe centré sur les régions du mésencéphale et du cerveau postérieur. Ces dernières intègrent les signaux liés à l'équilibre énergétique et modulent l'alimentation et la dépense énergétique.
- Les recherches sur la chirurgie bariatrique ont montré que ce n'était pas la « malabsorption » des aliments qui était à l'origine de la perte de poids après l'intervention chirurgicale.
- Au contraire, la chirurgie a déclenché la libération d'hormones intestinales, comme le GLP-1, qui agissent ensemble pour signaler la satiété plus tôt

- Le sémaglutide a été développé pour imiter le GLP-1. il a été conçu pour mieux se lier à l'albumine et résister à la dégradation enzymatique, de sorte à ce qu'il puisse rester plus longtemps dans le sang.
- À terme, nous pourrions peut-être obtenir un cocktail de médicaments qui manipule parfaitement ces signaux et agit presque comme un pontage gastrique médical

# Les analogues de la GLP-1: Semaglutide résultats cliniques

- Les essais STEP2 ont montré que le sémaglutide, était efficace. Il entraînait une perte de poids d'environ 15 % en un peu plus d'un an (68 semaines) à raison d'une dose hebdomadaire de 2,4 mg.
- Les médicaments GLP-1 améliorent la santé des patients au-delà de la perte de poids : ils peuvent réduire la tension artérielle, les taux de triglycérides, ainsi que la glycémie moyenne, mesurée par l'hémoglobine glyquée, d'environ 1,4 %.
- Ils atténuent également les risques cardiovasculaires. Dans le diabète de type 2, les médicaments GLP-1 sont associés à une réduction de 12 à 14 % des accidents cardiovasculaires par rapport au placebo.
- Effet modeste sur le cholestérol – beaucoup moins que ce que l'on pourrait attendre des données sur la perte de poids.

# Effets secondaires

- Le traitement par GLP-1 augmente également le risque de calculs biliaires.
- Cet effet secondaire est observé lors d'une perte de poids rapide, quelle qu'en soit la cause (par exemple, les régimes à très faible teneur en calories).
- Une autre préoccupation est que les muscles pourraient représenter environ 20 à 40 % du poids perdu. De nombreuses recherches étudient encore la meilleure façon de préserver la musculature.

## Weight loss associated with semaglutide treatment among people with HIV

- Etude observationnelle AIDS Research Network of Integrated Clinical Systems (CNICS) cohort.
- PVVIH ayant initié le semaglutide entre 2018 et 2022 avec au moins deux mesures de poids.
- Au total 222 nx utilisateurs de semaglutide
- Durée moyenne de suivi 1.1 année.
- 75% hommes, age moyen 53 ans [standard deviation (SD): 10],
- A baseline: Poids moyen 108 kg (SD: 23), IMC moyen 35.5 kg/m<sup>2</sup>, moyenne HbA1c 7.7% et 77% diabete de type 2. 97% sous ARV et 89% charge virale indetectable (< 50 copies/ml).
- Le treatment par semaglutide était associé a une perte moyenne de poids 6.47 kg a 1 an (95% CI -7.67 to -5.18 et a une reduction de l'HbA1c of 1.07% a 1 year (95% CI -1.64 to -0.50)

## Once-weekly semaglutide in people with HIV-associated lipohypertrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b single-centre clinical trial

- Essai randomisé phase 2 double aveugle contre placebo pvvih avec une lipohypertrophie sans diabète. BMI > 25
- Critère principal changement sur le tissu adipeux à 32 semaines ClinicalTrials.gov (NCT04019197)
- 108 participants randomisé semaglutide (n=54) ou (n=54). 15% d'arrêt prémature dans chaque groupe.
- (sex-adjusted multiplicative regression analyses for the primary outcome):
- Adiposité viscérale abdominale ( $\beta$  -30.82 cm<sup>2</sup>, 95% CI -50.13 to -11.51; % change -30.6%).
- Adiposité sous cutanée abdominale ( $\beta$  -42.01 cm<sup>2</sup>, 95% CI -75.49 to -8.52; % change -11.2%)
- Total masse graisseuse (natural logarithmic -0.21 kg, 95% CI -0.33 to -0.08; % change -18.9%).
- 1 grade 4 d'augmentation de la lipase et deux cas de lithiase vésiculaire (grade 1 et 2) sous semaglutide

# Stéatose du Foie, VIH, Sémaglutide

- Une étude pilote ACTG A5371 de phase IIb, à un seul bras, s'intéresse aux effets du sémaglutide sur la teneur en triglycérides intrahépatiques (IHTG) quantifiée par imagerie par résonance magnétique-densité de protons de la graisse (IRM-PDFF) dans PVVIH et MASLD (steatose du foie).
- Les critères d'inclusion:  $\geq 18$  ans sous traitement antirétroviral (ART), adiposité centrale, résistance à l'insuline ou prédiabète et  $\geq 5\%$  d'IHTG sur IRM-PDFF.
- Tous les participants ont reçu du sémaglutide pendant 24 semaines (0,25 mg S1-2, 0,5 mg 2-4 semaines puis 1 mg SC par semaine à partir de la semaine 4). Les paramètres mesurés étaient : IHTG (lecture aveugle et centralisée), IMC, tour de taille, glycémie à jeun et lipides à S0 et S24.
- Les participants (51 inclus mais n = 49 analysés) avaient un âge médian de 52 ans, un IMC de 35 (31-39)kg/m<sup>2</sup>, 39% d'origine hispanique et 33 % de race noire/afro-américaine, 43% étaient des femmes cis ou trans et 82% étaient sous ART à base d'inhibiteurs de l'intégrase.
- Le sémaglutide a été bien toléré, avec seulement 2 événements indésirables de grade 3 éventuellement liés (1 nausée, 1 syndrome sérotoninergique) et aucun événement indésirable de grade 4. L'IHTG moyen de base (écart type) était de 12,7% (6,1%).
- Le critère principal de jugement était les modifications de l'IHTG qui est rapportée dans le graphe: 58% avec >30% de réduction et 29% avec résolution de la MASLD.

# Semaglutide : HAS

- Recommandations concernant la prise en charge de l'obésité, la Haute autorité de Santé (HAS) s'est concentrée sur le changement des habitudes de vie et sur la chirurgie en dernier recours, sans se pencher sur la question des traitements médicamenteux
- Dans un contexte de difficultés d'approvisionnement concernant les analogues du GLP-1 sont à réserver pour les patients souffrant de diabète.

# Weight Change in Guidelines

## Summary of Select Recommendations on Weight Change

<b>DHHS<sup>1</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Weight gain is a recognized AE of regimens containing BIC, DTG and RAL*</li> <li>• Weight gain appears to be greater with INSTIs than with other drug classes*</li> <li>• Greater weight gain has been reported with TAF vs. TDF and with DOR vs. EFV*</li> </ul>	<a href="#">Click here to explore DHHS guidelines</a>
<b>IAS-USA<sup>2</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Weight gain can occur with INSTI- or TAF-containing ART when initiating treatment in ART-naïve PWH, switching treatment in PWH with VS, or initiating for PrEP</li> <li>• It is not clear if weight gain is reversible following switch to non-TAF or non-INSTI regimens</li> <li>• Switching regimens due to weight gain is not recommended</li> <li>• Weight suppression is associated with TDF or EFV for ART or PrEP</li> </ul>	<a href="#">Click here to explore IAS-USA guidelines</a>
<b>EACS<sup>3</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Weight gain is a recognized AE of regimens containing TAF, BIC, DTG, RAL and EVG/c</li> </ul>	<a href="#">Click here to explore EACS guidelines</a>

Summary may not reflect the exact language used in the guidelines. Please refer to the full guideline recommendations via the links provided on the slide; \*The clinical significance of these findings is still unknown

1. DHHS. <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-arv/guidelines-adult-adolescent-arv.pdf> (accessed Jan. 10, 2024); 2. Gandhi RT, et al. JAMA 2023;329:63-84;

3. EACS. <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf> (accessed Jan. 10, 2024)

# Weight Change Is a Recognized Outcome Following ART Initiation

## Summary of Select Recommendations on Weight Change with ART

<b>DHHS<sup>1</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consider potential weight gain, especially among Black women</li> </ul>	<p>Click here to explore <b>DHHS guidelines</b></p>
<b>IAS-USA<sup>2</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Document weight and BMI at baseline and every 6 months to identify those with excessive weight gain</li> <li>Manage weight gain with lifestyle changes (exercise and diet)</li> <li>Switching regimens because of weight gain is currently not recommended</li> <li>Counsel PWH initiating or switching ART regarding the possibility of weight gain and potential cardiometabolic complications</li> <li>Yearly diabetes screening and assessment of cardiovascular risk score for PWH receiving INSTI-based ART</li> </ul>	<p>Click here to explore <b>IAS-USA guidelines</b></p>
<b>EACS<sup>3</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Emphasis the importance of behavior goals rather than weight loss goals</li> <li>Consider behavioral intervention (motivational interviewing, stimulus control or cognitive restructuring) along with self-monitoring</li> <li>Treat underlying or associated conditions</li> </ul>	<p>Click here to explore <b>EACS guidelines</b></p>

Summary may not reflect the exact language used in the guidelines. Please refer to the full guideline recommendations via the links provided on the slide

1. DHHS. <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-arv/guidelines-adult-adolescent-arv.pdf> (accessed Jan. 10, 2024); 2. Gandhi RT, et al. JAMA 2023;329:63-84;

3. EACS. <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf> (accessed Jan. 10, 2024)