

Impact de la classe du 3^e médicament actif du régime antirétroviral des personnes vivant avec le VIH sur le ratio CD4/CD8: résultats de l'étude de la cohorte québécoise sur le VIH

Mohamed N'dongo Sangaré, Jean-Guy Baril, Alexandra de Pokomandy, Marina Klein, Réjean Thomas, Cécile Tremblay, Costa Pexos, Madeleine Durand, Seerat Chawla, Louise Laporte et Helen Trottier

CONTEXTE

- Différents marqueurs inflammatoires associés à l'infection par le VIH chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) dont une inversion du rapport CD4/CD8 ⁽¹⁻³⁾.
- Ratio CD4/CD8 < 1  Augmentation de la morbidité et mortalité chez les PVVIH ^(8,9)
- Faible ratio CD4/CD8  Risque de certaines maladies (maladies rénales, maladies vasculaires ⁽¹⁰⁾ et certains cancers (poumon, lymphome non hodgkinien, sarcome de Kaposi et cancer anal) ⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

CONTEXTE

- TAR  hausse du ratio CD4/CD8 ^(2,9)
- Persistance du faible ratio malgré la suppression virale chez certains patients ^(1,16,17)
- Ratio CD4/CD8: indicateur utile dans la phase chronique de l'infection par le VIH
- Normalisation du ratio CD4/CD8 associée aux classes thérapeutiques ^(27,28)
- INI: meilleur effet à long terme sur le ratio CD4/CD8 chez les patients naïfs ^(28, 32-34)
- Masia et al.: seule étude incluant quelques patients avec traitement subséquent ⁽³⁵⁾

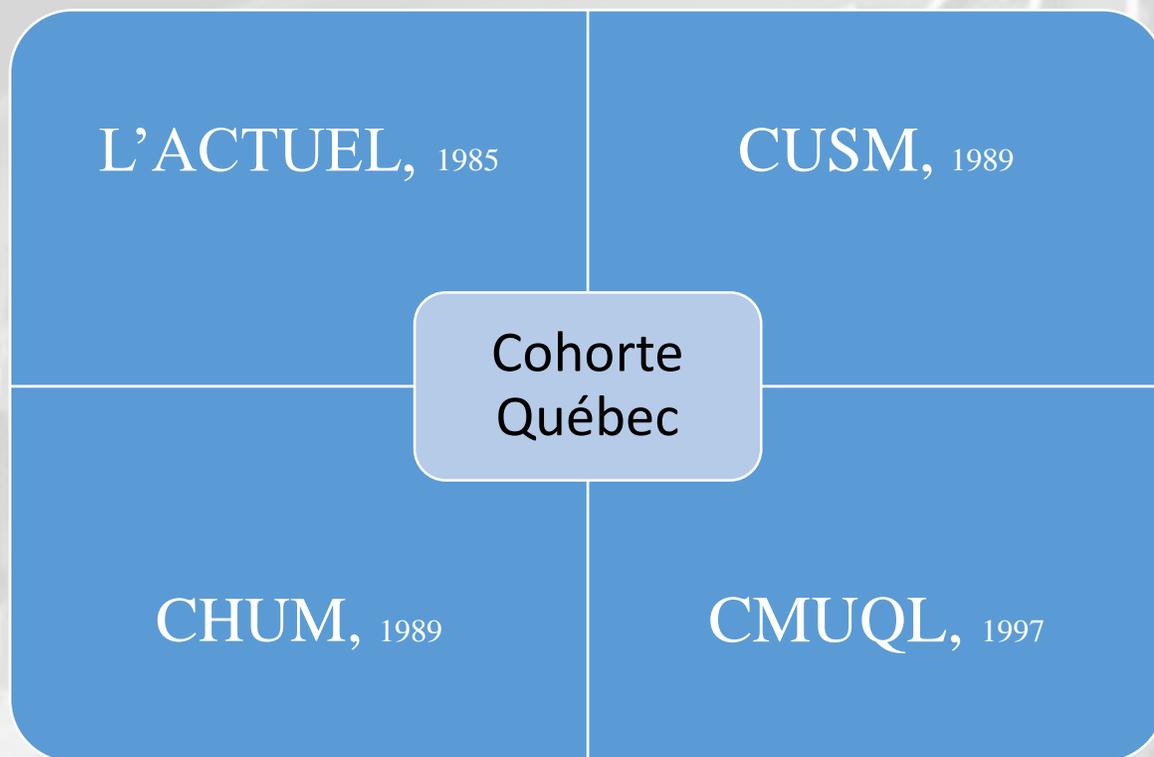
Limites des études antérieures: effet des différentes classes inconnu chez les patients avec un traitement subséquent et absence d'étude de l'effet des INI par rapport aux INNTI et aux IP sur le ratio CD4/CD8

OBJECTIF

Analyser l'effet à long terme de l'exposition aux INI sur le ratio CD4/CD8 par rapport aux INNTI ou aux IP chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) traitées avec les TAR incluant deux INTI chez les patients débutant un premier régime ou un régime subséquent

METHODOLOGIE (1)

Description de la cohorte VIH du Québec



- **31 août 2017** : 5 844 PVVIH avec un suivi actif sur 10219 patients contenus dans la base de données.
- **Population d'étude** : patients diagnostiqués VIH positifs et suivis dans la cohorte VIH du Québec au sein de ces 4 centres de prise en charge des PVVIH.

METHODOLOGIE (2)

Devis d'étude

Cohorte observationnelle

Critères d'inclusion

Patients ayant reçu une TAR avec 2 INTI + 3e ARV (INNTI, IP ou INI) à partir du 01 Janvier 2006 pendant au moins 16 semaines

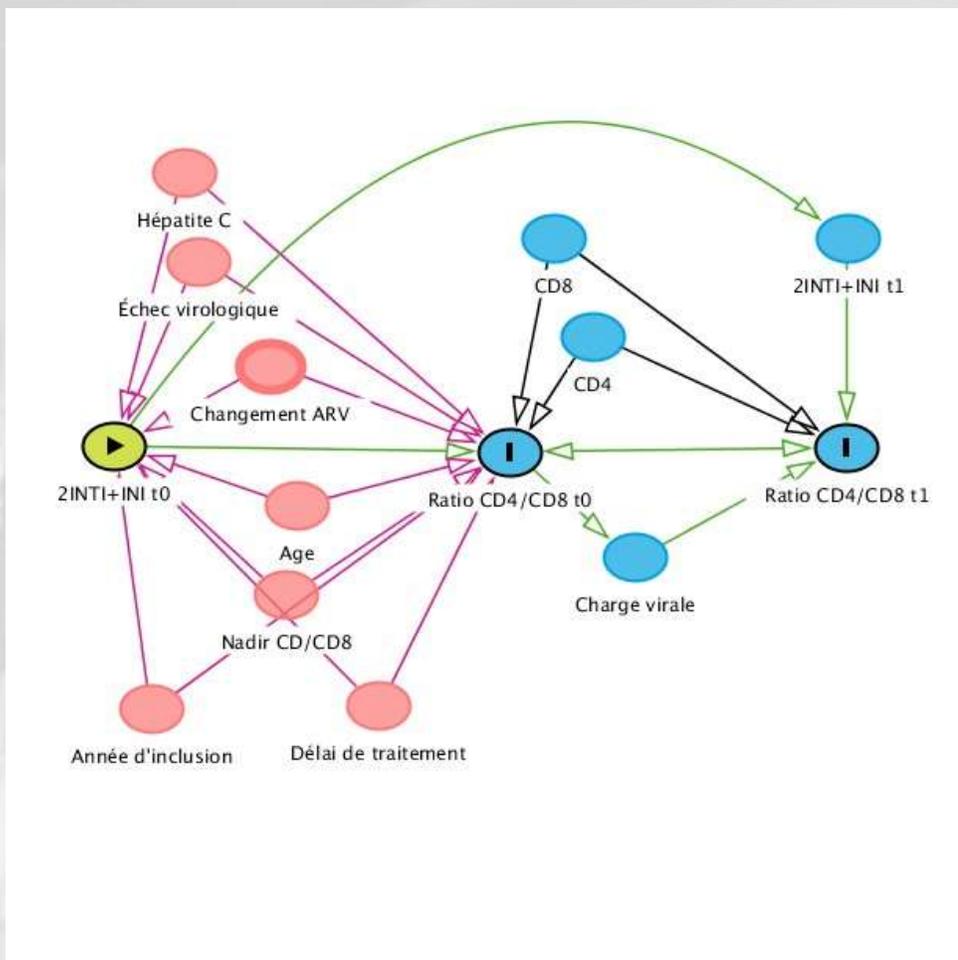
METHODOLOGIE (3)

Exposition	Facteurs de confusion potentiels	Issue
➤ 2 INTI + INNTI (ou IP ou INI)	Age, CD4, CD8 à l'inclusion, délai de traitement, hépatites B et C, nadir CD4 avant l'inclusion, changement de traitement avant l'inclusion, le temps du suivi depuis le diagnostic, échec virologique antérieur, ratio CD4/CD8 à l'inclusion, CMV, mono ou bithérapie aux INTI avant l'inclusion, année d'inclusion.	Ratio CD4/CD8 (dichotomique) (≥ 0.3 , 0.5, 1 ou 1.2) au cours du suivi.

Temps 0= début de la trithérapie (2INTI+INNTI ou IP ou INI)

METHODOLOGIE (4)

DAG



Exposition :

- 2 INTI + INNTI
- 2 INTI + IP
- 2 INTI + INI

Issue : Ratio CD4/CD8 \geq 0.3, 0.5, 1 ou 1.2)

Le Modèle marginal structurel (MSM) : seul modèle capable de contrôler pour la confusion dépendante du temps liée à l'exposition antérieure.

METHODOLOGIE (5)

Modèle structurel marginal (MSM) de Cox (pooled logistic regression) Fewell et al., 2004 et

Hernan et al., 2000

- La pondération par l'inverse de la probabilité de traitement (*inverse probability treatment weighting*) (IPTW) = $SW^{(t)}$
- La pondération par l'inverse de la probabilité de censure (*inverse probability censoring weighting*) (IPCW) = $SW^{(c)}$

Calcul du poids stabilisé : $SW_1 = SW^{(t)} * SW^{(c)}$

RESULTATS (1)

Soumis à la revue Clinical infectious diseases (CID)

CD4/CD8 ratio outcome according to the class of the third active drug in ART regimens: results from the Quebec HIV Cohort Study

Mohamed N'dongo Sangaré, Jean-Guy Baril, Alexandra de Pokomandy, Marina Klein, Réjean Thomas, Cécile Tremblay, Costa Pexos, Madeleine Durand, Seerat Chawla, Louise Laporte, and Helen Trottier

RESULTATS (2)

Patients éligibles

10 219 patients with valid data in the Quebec HIV cohort

5526 patients who started at least one class (INSTI, NNRTI and PI) + 2NRTIs from or after January 1, 2006

3907 patients who started at least one class + 2NRTIs from or after January 1, 2006 for a duration of at least 16 weeks

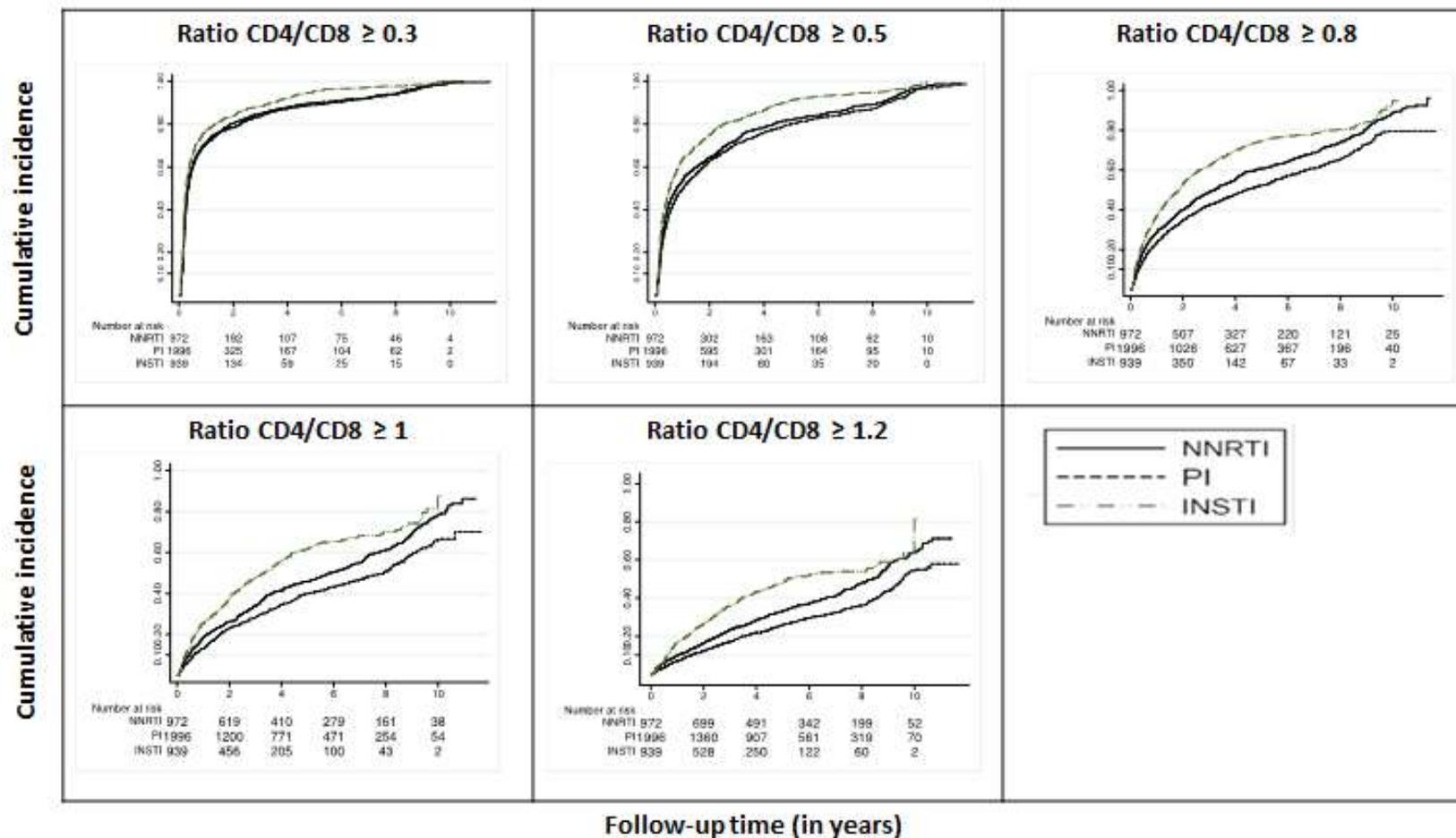
972 patients with NNRTI + 2NRTIs

1996 patients with PI + 2NRTIs

939 patients with INSTI + 2NRTIs

RESULTATS (3)

Incidence cumulée de la normalisation du ratio CD4/CD8 en fonction des classes d'ARV avec différents cut-offs



RESULTATS (4)

Caractéristiques des patients éligibles (n=3907)

Variables	INNTI (n=972)	IP (n=1996)	INI (n=939)
Age à l'inclusion (en années) Moyenne (Écart-type)	42.9 (10.4)	42.5 (9.9)	42.6 (11.6)
Sexe masculin n (%)	851 (87.5)	1610 (80.7%)	827 (88.1%)
Durée du traitement avant l'inclusion (en années) Moyenne (Écart-type)	4.3 (4.8)	5.0 (5.3)	3.6 (5.5)
Changement de traitement avant l'inclusion Oui n (%)	332 (34.2%)	873 (43.7%)	174 (18.5%)
Cytoméglovirus Positif n (%)	196 (20.2%)	423 (21.2%)	134 (14.3%)
Exposition antérieure à la mono/bithérapie aux INTI Oui (%)	53 (5.5)	291 (14.6%)	57 (6.1%)
Échec virologique antérieur avant l'inclusion Oui n (%)	21 (2.2%)	166 (8.3%)	21 (2.2)

RESULTATS (5)

Modèle structurel marginal de Cox de l'effet du 3^e ARV sur le ratio CD4/CD8 (n=3907)

Classes d'ARV	Personnes-années	Nombre incident	HR brut (IC95%)	IPTW*IPCW HR pondéré (IC95%)
Ratio CD4/CD8 ≥ 0.3				
INI + 2 INTIs	890.1	902	1 (référence)	1 (référence)
INNTI + 2 INTIs	1329.6	929	0.58 (0.52-0.65)	0.59 (0.49-0.70)
IP + 2 INTIs	2352.5	1819	0.59 (0.53-0.66)	0.57 (0.48-0.67)
Ratio CD4/CD8 ≥ 0.5				
INI + 2 INTIs	1229.7	827	1 (référence)	1 (référence)
INNTI + 2 INTIs	1919.0	848	0.58 (0.52-0.65)	0.60 (0.51-0.70)
IP + 2 INTIs	3730.3	1561	0.50 (0.44-0.55)	0.49 (0.42-0.57)
Ratio CD4/CD8 ≥ 0.8				
INI + 2 INTIs	1957.62	622	1 (référence)	1 (référence)
INNTI + 2 INTIs	3194.11	665	0.55 (0.48-0.62)	0.58 (0.51-0.67)
IP + 2 INTIs	6216.74	1032	0.41 (0.36-0.46)	0.42 (0.36-0.48)
Ratio CD4/CD8 ≥ 1				
INI + 2 INTIs	2425.42	494	1 (référence)	1 (référence)
INNTI + 2 INTIs	3873.01	529	0.53 (0.47-0.61)	0.56 (0.48-0.65)
IP + 2 INTIs	7341.80	767	0.40 (0.35-0.46)	0.41 (0.35-0.47)
Ratio CD4/CD8 ≥ 1.2				
INI + 2 INTIs	2794.23	370	1 (référence)	1 (référence)
INNTI + 2 INTIs	4456.06	393	0.67 (0.58-0.77)	0.66 (0.56-0.77)
IP + 2 INTIs	8310.32	525	0.47 (0.41-0.54)	0.44 (0.38-0.51)

RESULTATS (6)

Modèle structurel marginal de Cox de l'effet du 3^e ARV sur le ratio CD4/CD8 chez les patients recevant leur 1^{er} traitement (n=1041)

Classes d'ARV	Personnes-années	Nombre incident	HR brut (IC95%)	IPTW*IPCW HR pondéré (IC95%)
Ratio CD4/CD8 ≥ 0.3				
INI + 2 INTIs	230.3	349	1 (référence)	1 (référence)
INNTI + 2 INTIs	313.5	243	0.48 (0.39-0.59)	0.52 (0.36-0.75)
IP + 2 INTIs	427.9	388	0.55 (0.46-0.66)	0.57 (0.40-0.80)
Ratio CD4/CD8 ≥ 0.5				
INI + 2 INTIs	326.9	321	1 (référence)	1 (référence)
INNTI + 2 INTIs	454.2	222	0.48 (0.39-0.58)	0.51 (0.37-0.69)
IP + 2 INTIs	730.0	333	0.44 (0.36-0.52)	0.43 (0.32-0.58)
Ratio CD4/CD8 ≥ 0.8				
INI + 2 INTIs	545.1	257	1 (référence)	1 (référence)
INNTI + 2 INTIs	695.8	180	0.55 (0.45-0.67)	0.56 (0.44-0.72)
IP + 2 INTIs	1210.6	222	0.37 (0.31-0.45)	0.38 (0.30-0.47)
Ratio CD4/CD8 ≥ 1				
INI + 2 INTIs	696.2	204	1 (référence)	1 (référence)
INNTI + 2 INTIs	833.3	142	0.59 (0.47-0.74)	0.60 (0.47-0.77)
IP + 2 INTIs	1386.5	166	0.40 (0.32-0.50)	0.41 (0.32-0.51)
Ratio CD4/CD8 ≥ 1.2				
INI + 2 INTIs	815.9	159	1 (référence)	1 (référence)
INNTI + 2 INTIs	960.4	109	0.59 (0.46-0.76)	0.61 (0.47-0.79)
IP + 2 INTIs	1569.5	111	0.36 (0.28-0.46)	0.39 (0.30-0.50)

RESULTATS (7)

Modèle structurel marginal de Cox de l'effet du 3^e ARV sur le ratio CD4/CD8 chez les patients expérimentés recevant un traitement subséquent (n=2866)

Classes d'ARV	Personnes-années	Nombre incident	HR brut (IC95%)	IPTW*IPCW HR pondéré (IC95%)
Ratio CD4/CD8 ≥ 0.3				
INI + 2 INTIs	659.9	553	1 (référence)	1 (référence)
INNTI + 2 INTIs	1016.2	686	0.79 (0.69-0.89)	0.78 (0.64-0.95)
IP + 2 INTIs	1924.6	1431	0.86 (0.77-0.96)	0.80 (0.67-0.95)
Ratio CD4/CD8 ≥ 0.5				
INI + 2 INTIs	902.7	506	1 (référence)	1 (référence)
INNTI + 2 INTIs	1464.8	626	0.75 (0.65-0.85)	0.73 (0.61-0.87)
IP + 2 INTIs	3000.3	1228	0.70 (0.63-0.79)	0.64 (0.55-0.75)
Ratio CD4/CD8 ≥ 0.8				
INI + 2 INTIs	1412.5	365	1 (référence)	1 (référence)
INNTI + 2 INTIs	2498.3	485	0.75 (0.65-0.87)	0.77 (0.65-0.90)
IP + 2 INTIs	5006.1	810	0.62 (0.54-0.70)	0.57 (0.49-0.67)
Ratio CD4/CD8 ≥ 1				
INI + 2 INTIs	1729.2	290	1 (référence)	1 (référence)
INNTI + 2 INTIs	3039.7	387	0.77 (0.65-0.91)	0.78 (0.66-0.92)
IP + 2 INTIs	5955.2	601	0.59 (0.51-0.69)	0.57 (0.49-0.67)
Ratio CD4/CD8 ≥ 1.2				
INI + 2 INTIs	1978.3	211	1 (référence)	1 (référence)
INNTI + 2 INTIs	3495.6	284	0.76 (0.64-0.92)	0.78 (0.65-0.95)
IP + 2 INTIs	6740.7	414	0.57 (0.48-0.67)	0.56 (0.47-0.68)

DISCUSSION

- Chez les patients sous leur 1^{er} traitement ou un traitement subséquent: INI: meilleur que les INNTI et les IP pour la normalisation du ratio CD4/CD8.
- Analyse de sensibilité: résultats similaires avec les cut-offs utilisés (≥ 0.3 , 0.5, 0.8, 1 ou 1.2)

➤ Points forts

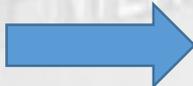
- Grande taille de l'échantillon
- Méthode statistique innovante utilisée (inférence causale).
- Contrôle du biais de sélection par l'IPCW.

➤ Limites

- Absence de mesure de l'adhérence aux ARV
- Confusion résiduelle potentielle.

CONCLUSION

Chez les personnes traitées pour le VIH: TAR avec INI  plus forte incidence de normalisation du ratio CD4/CD8 comparée à la TAR à base d'INNTI ou d'IP.

 Et ce autant chez les patients avec un premier traitement qu'avec un traitement subséquent.

REMERCIEMENTS /CONTACTS

- Co-auteurs
- UQAT
- Équipe de recherche
- Comité scientifique de la cohorte VIH du Québec
- Les centres collaborateurs : Quartier latin, Clinique l'Actuel, CHUM et CUSM
- FRQS
- CR CHU Sainte-Justine
- Participants

Contact: Dr Mohamed N'dongo SANGARÉ
445 Bd de l'Université, Rouyn-Noranda, Québec Canada J9X 5E4
Email: mohamedndongo.sangare@uqat.ca

UQAT

