



Interactions du tabagisme avec l'histoire naturelle de l'infection par le VIH

Alain Makinson
Département des Maladies Infectieuses et Tropicales
Professeur Jacques Reynes
CHRU Montpellier

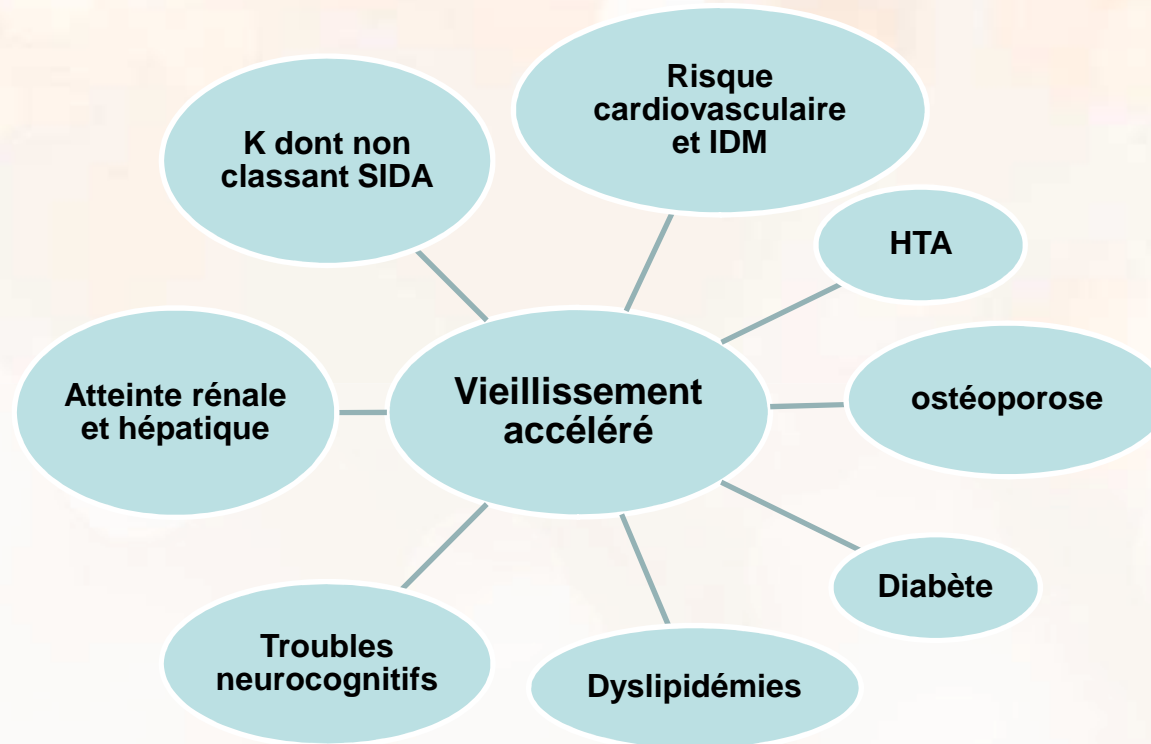


Interactions du tabagisme avec l'histoire naturelle de l'infection par le VIH

le sevrage du tabagisme est un objectif primordial dans la population vivant avec le VIH

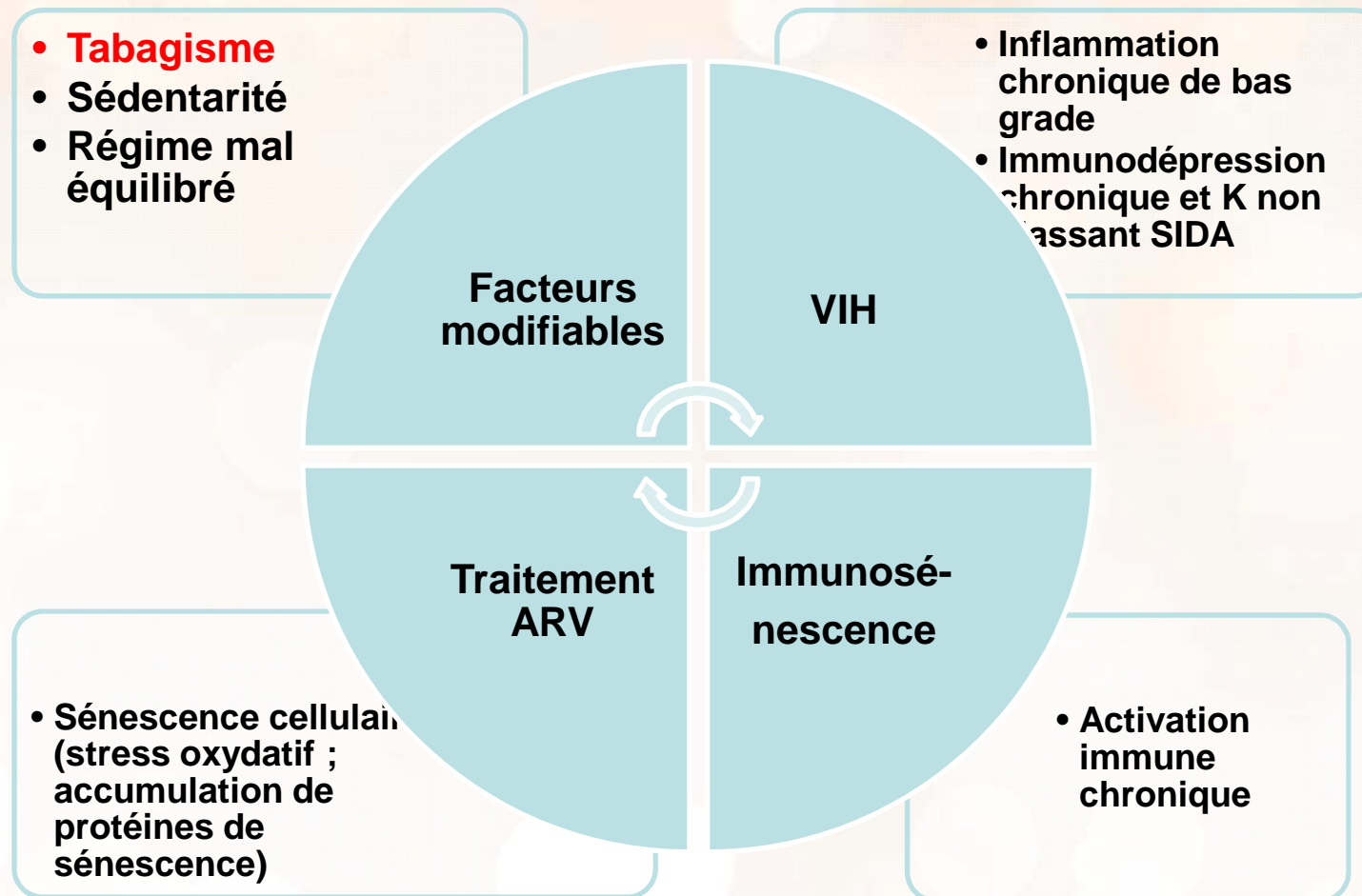
Démonstration

Vieillesse prématurée de la population vivant avec le VIH depuis les combinaisons antirétrovirales hautement efficaces



Les personnes qui vivent avec le VIH présentent des comorbidités classiquement liées au vieillissement : avance de 10-15 ans par rapport à la population générale

Le tabagisme est un des facteurs de risque modifiables de ce vieillissement accéléré

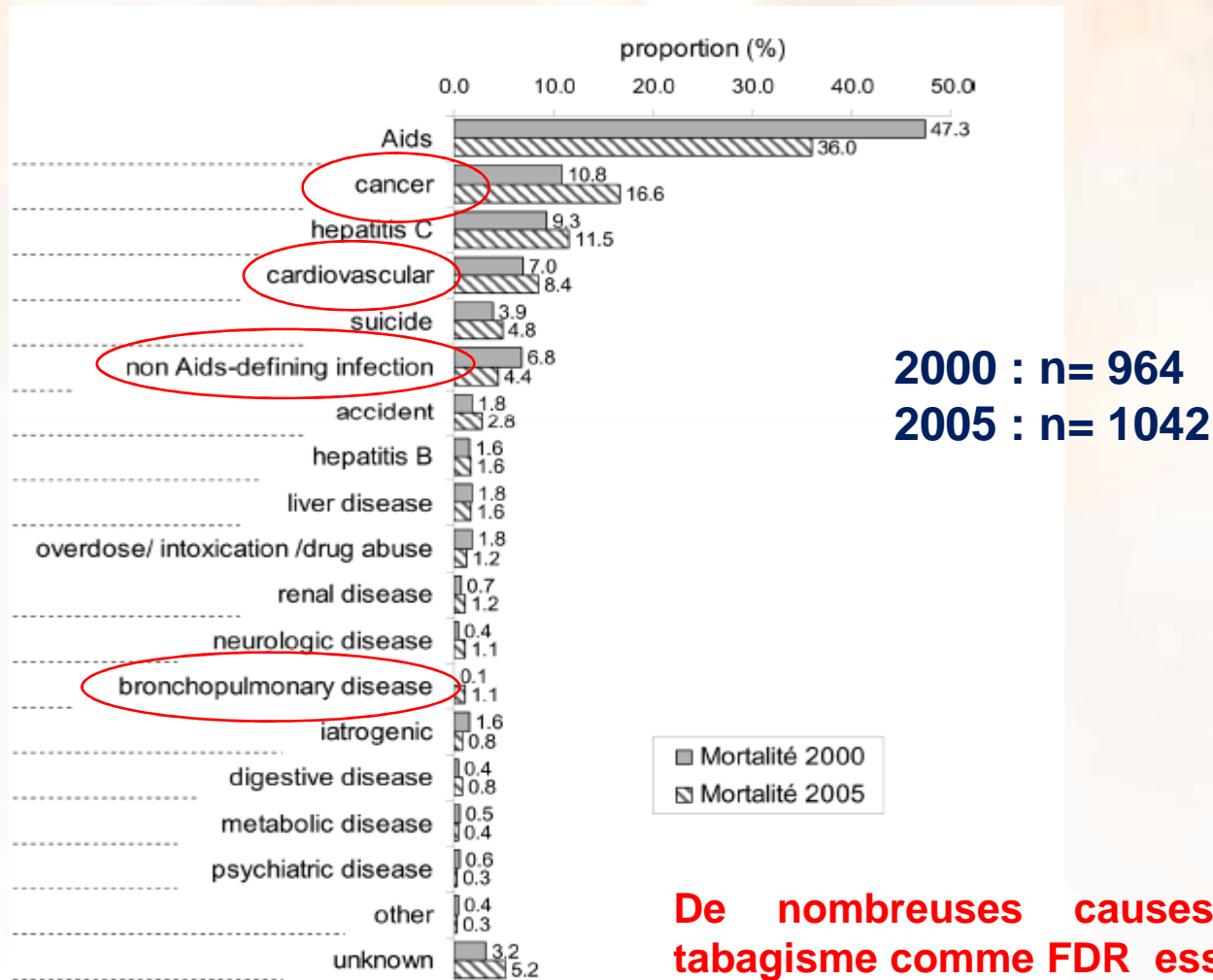


Et la prévalence du tabagisme dans les populations vivant avec le VIH est élevée

- **Pays industrialisés ≈ 50 % (1)(2)**
- **Population particulière**
 - **Importance des conduites autodestructrices et des comorbidités associées (3)**
 - **Prévalence élevée syndromes dépressifs : 22-56% (4)**
 - **Dépendance très élevée à la nicotine, surtout si utilisateur de drogues (5)**
 - **Co-intoxications fréquentes : 1 fumeur /2 consomme du cannabis, 1 sur 4 alcool (6)**

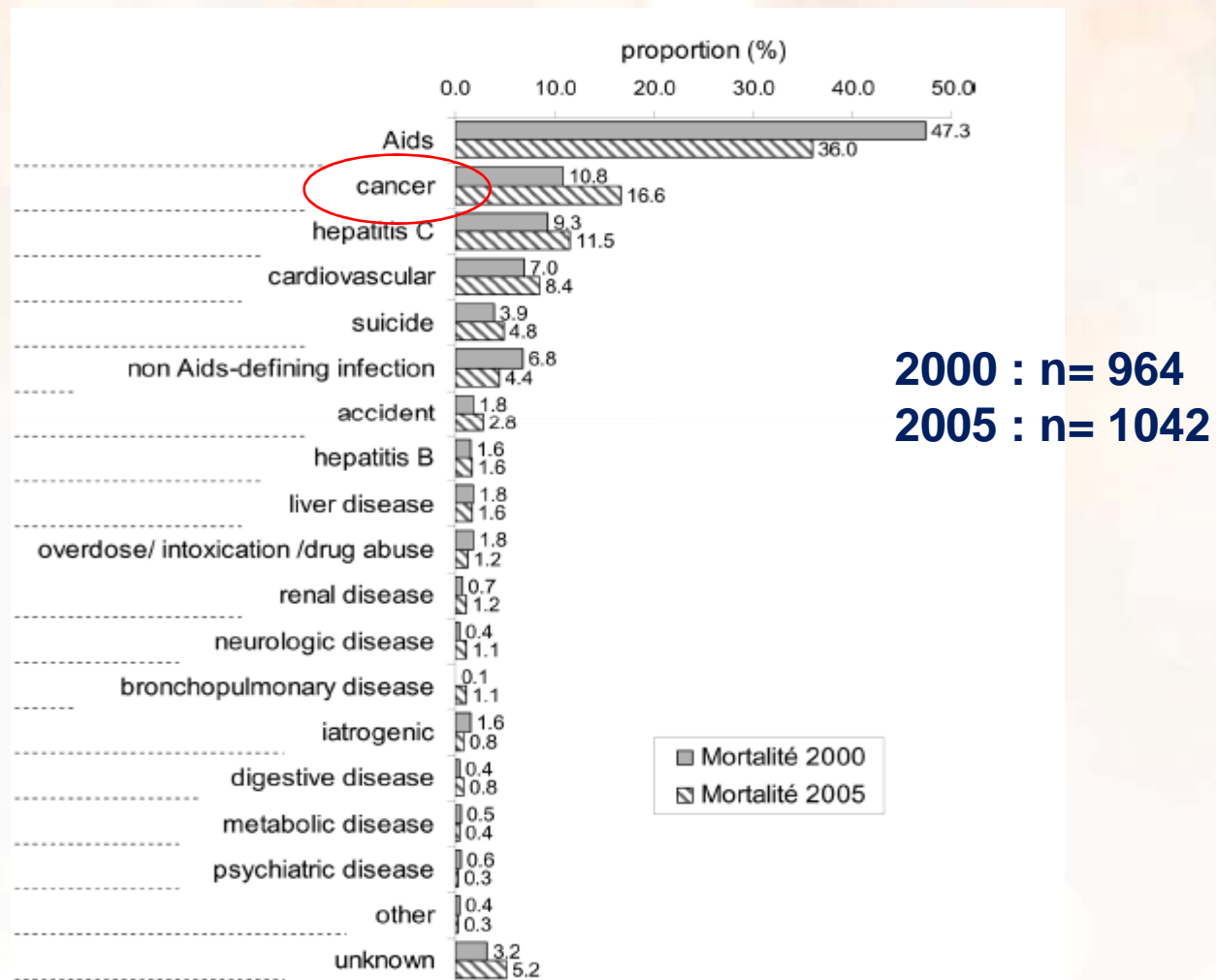
(1) Benard Int J Tuberc Lung Dis 2006 (2) Friis-Moller AIDS, 2003 17: (3) Angelino CID 2001 ; (4) Chan JAIDS 2003 (5) Benard AIDS Patient Care STDS 2007 (6) Peretti-Watel Curr HIV Res, 2009

Causes de mortalité dans la population infectée par le VIH (enquête mortavic)

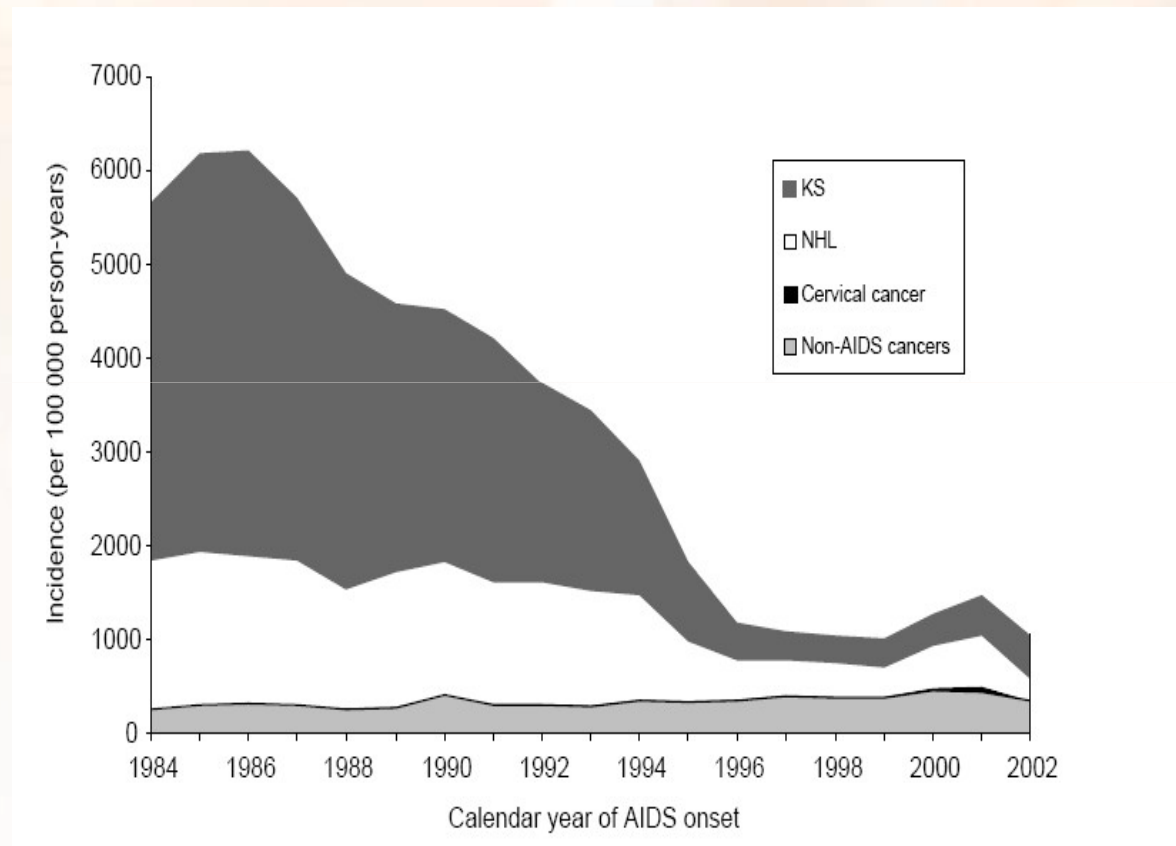


De nombreuses causes ont le tabagisme comme FDR essentiel
Cancer= cancer non classant SIDA

Causes de mortalité dans la population infectée par le VIH (enquête mortavic) : les cancers



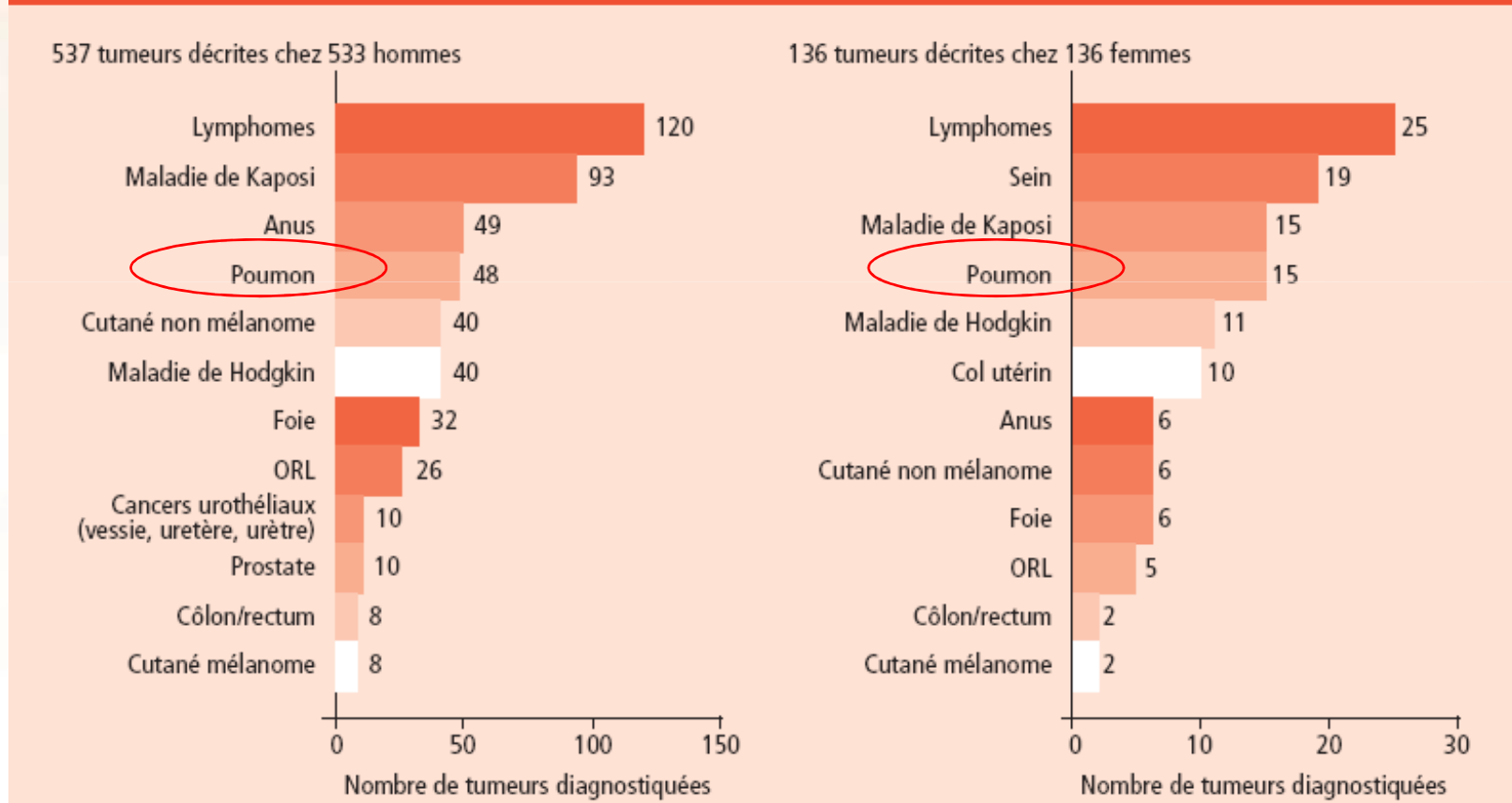
Evolution des causes de décès par cancer aux USA dans la population infectée par le VIH



11 registres américains de décès population avec SIDA entre 1990 et 2002 ; 317 428 sujets inclus

Cancers chez les patients infectés par le VIH en France en 2006 : étude OncoVIH

Figure 1 Répartition selon le sexe des tumeurs diagnostiquées signalées dans l'enquête OncoVIH, France, 2006 / *Figure 1 Distribution by gender of the diagnoses of malignancies reported in the ONCOVIH survey, 2006, France*



Cancers chez les patients vivant avec le VIH en France: données hospitalières françaises de l'infection par le VIH (FHDH 1998-2006)

• Incidence de 7 cancers classant et non classant SIDA : 52 278 patients étudiés (253 353 patient-années, suivi médian de 4,9 ans)

• Répartition (taux d'incidence/1000 patients-années)

- Kaposi : 565 patients (2,32)
- LNH : 511 patients (2,09)
- Cancer col : 69 patients (0,93)
- **Cancer poumon : 207 patients (0,85)**
- LH : 149 patients (0,61)
- Cancer foie : 119 patients (0,49)
- Cancer anal : 74 patients (0,30)

Classant SIDA et viro-induit

Cancers non classant et viro-induit

Cancers broncho-pulmonaires : 1ère cause de mortalité par cancer non classant SIDA dans la population vivant avec le VIH dans les pays à forte ressource économique



Lewden et al. JAIDS 2008. Guiguet et al. Lancet Oncology, Octobre 2009. Engels Aids 2006. Grulich Aids 2002,. Chaturvedi Aids 2007. Bedimo JAIDS 2009

Mortalité par VIH en France : tendances évolutives depuis les années 1980

Albertine Aouba (albertine.aouba@inserm.fr), Françoise Péquignot, Françoise Laurent, Jean Boileau, Gérard Pavillon, Éric Jouglu
 Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc-Inserm), Le Vésinet, France

Tableau 3 Causes initiales de décès correspondant aux décès avec VIH en cause associée - Effectif, taux de décès standardisés, 2000-2006, France métropolitaine
Table 3 Underlying causes of death corresponding to deaths with HIV as contributing cause - Number, age-adjusted death rates, 2000-2006, metropolitan France

	2000						2006						Variation ^b 2000-2006		
	Deux sexes		Masculin		Féminin		Deux sexes		Masculin		Féminin		Deux sexes	Masculin %	Féminin
	Effectif	Taux ^a	Effectif	Taux ^a	Effectif	Taux ^a	Effectif	Taux ^a	Effectif	Taux ^a	Effectif	Taux ^a			
Cancer	100	0,162	85	0,288	15	0,045	159	0,235	139	0,421	20	0,058	45,1	46,3	30,4
Foie	13	0,021	12	0,040	1	0,002	18	0,026	18	0,053	0	0,000	23,2	32,4	-100,0
Poumon	29	0,046	26	0,085	3	0,008	60	0,087	54	0,159	6	0,019	88,6	85,8	119,7

➤ de 88,6% de l'incidence du K pulmonaire entre 2000 et 2006

- Diversification des causes de mortalité par allongement de la survie (HAART)
- Exposition aux facteurs de risques accrue

a : Taux de décès standardisé/100 000 habitants

b : [(taux 2006- taux 2000)/Taux 2000]*100

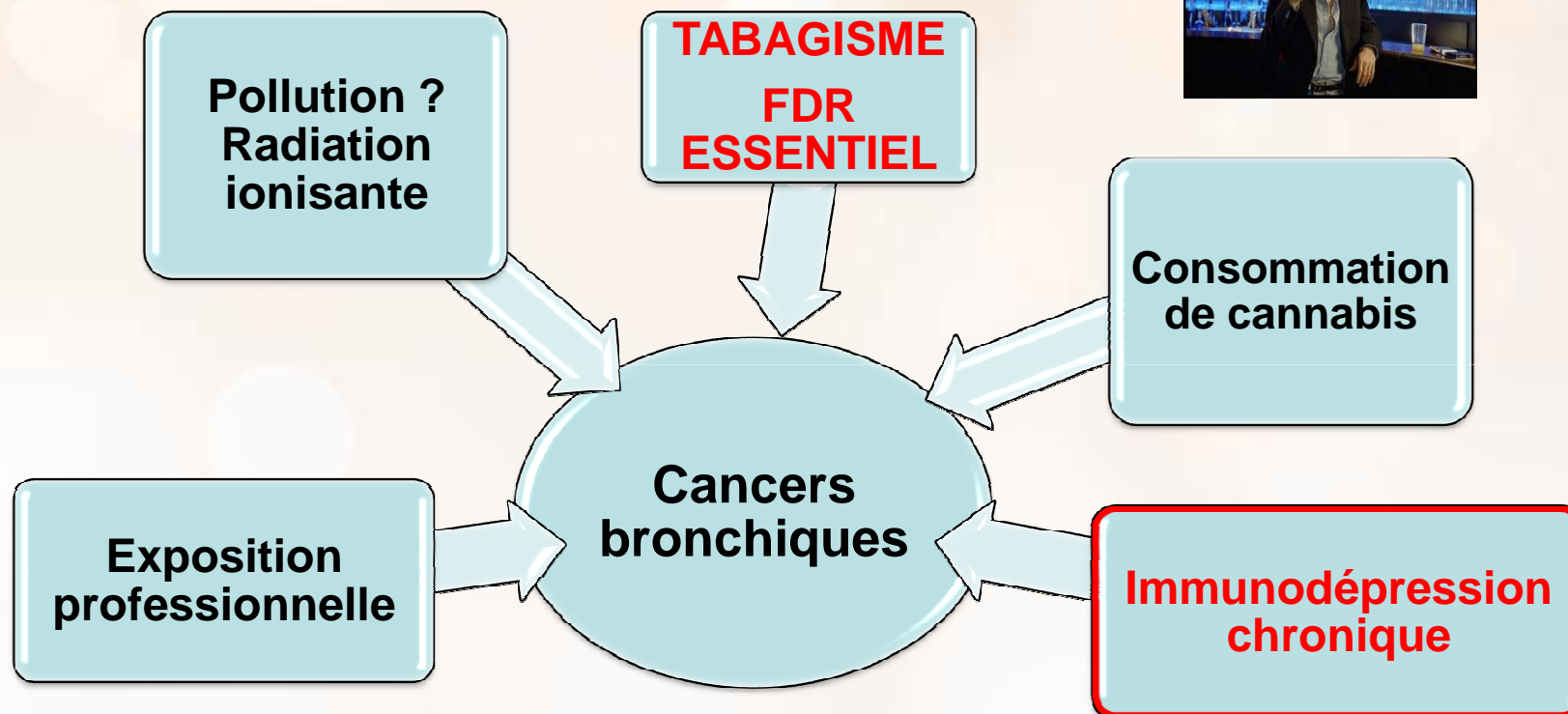
BEH 1^{er} décembre 2008

Sur-risque de cancers dans la population vivant avec le VIH

Etude	Engels <i>et al.</i> (1)		Dal Maso <i>et al.</i> (2)	Grulich <i>et al.</i> (3)	Bedimo <i>et al.</i> (4)
Nbre de patients (VIH)	317 428		21 951	444 172	32 942
Pays	USA		Italie	Méta-analyse*	USA
Période	1990-1995	1996-2002	1997-2004	1980 à 2002**	1997-2004
SIR (IC 95%) des différents cancers selon les études					
Sarcome de Kaposi	22100 (21400-22700)	3640 (3330-3980)	572 (508-641)	3640 (3326-3976)	209.8 (99.6-441.8)
LMNH	53.2 (51.5-55.2)	22.6 (20.8-24.6)	93.4 (83.9-104)	76.7 (39.4-149)	8.0 (6.8-9.4)
Col de l'utérus	4.2 (2.9-5.8)	5.3 (3.6-7.6)	41.5 (28-59.3)	5.82 (2.9-11.3)	12.8 (2.9-57.3)
Broncho-pulmonaire	3.3 (2.9-3.8)	2.6 (2.1-3.1)	4.1 (2.9-5.5)	2.7 (1.9-3.8)	2.0 (1.8-2.2)
Lymphome Hodgkin	8.1 (6.4-10.1)	13,6 (10,6-17,1)	20.7 (14.6-28.5)	11.0 (8.4-14.4)	4.9 (3.6-6.6)
Cancer de l'anus	20.7 (15.5-27.0)	19.6 (14.2-26.4)	44.0 (21.8-78.9)	28.7 (21.6-38.3)	14.9 (10.1-22.1)
Myélome	2.2 (1.2-3.6)	2.2 (1.1-3.9)	3.9 (1-10)	2.7 (2.1-3.4)	
Hépatocarcinome	4 (2.6-5.8)	3,3 (2-5.1)	6.4 (3.7-10.5)	5.2 (3.3-8.2)	2.8 (2.2-3.5)

(1) Engels *Aids* 2006 ; (2) Dal Maso *Br J Cancer* 2009 ; (3) Grulich *Lancet* 2007.; (4) Bedimo *JAIDS* 2009

Le tabagisme est le FDR essentiel mais l'immunodépression chronique est un facteur spécifique



- Risque persistant même après ajustement sur l'âge, le sexe et le tabagisme (1-3)
- Pas de tabac = pas de cancer bronchique (4-5)

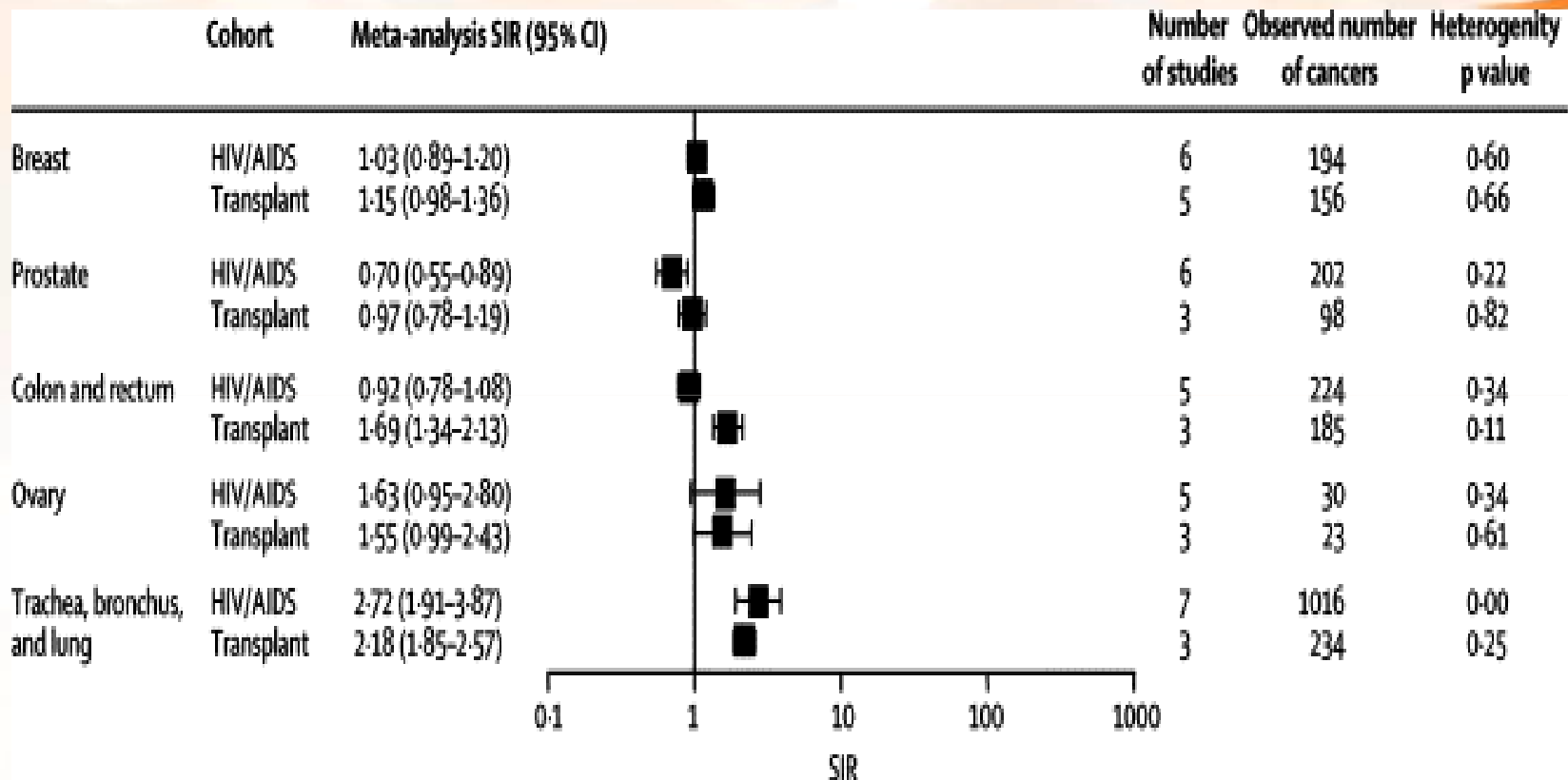
(1) Parker Chest 1998 ; (2) Chaturvedi. Aids 2007 ; (3) Sigel CROI 2010, abstract 30 ; (4) Makinson XVIII IAC, 2010, Vienna, abstract TUPE0160 ; (5) Lavole Lung Cancer. 2009.

Le tabagisme est le FDR essentiel. L'immunodépression chronique est un facteur important

N=253 353 patient-années
suivi médian de 4,9 ans

	Hodgkin's lymphoma (n=149)		Lung cancer (n=207)	
	RR (95% CI)	p value	RR (95% CI)	p value
CD4 count (cells per μ L)				
≥ 500	1.0	<0.0001	1.0	<0.0001
350-499	1.2 (0.7-2.2)	..	2.2 (1.3-3.6)	..
200-349	2.2 (1.3-3.8)	..	3.4 (2.1-5.5)	..
100-199	4.8 (2.8-8.3)	..	4.8 (2.8-8.0)	..
50-99	7.7 (3.9-15.2)	..	4.9 (2.3-10.2)	..
0-49	5.4 (2.4-12.1)	..	8.5 (4.3-16.7)	..
Age (years)				
<30	1.0	0.16	1.0	<0.0001
30-39	1.5 (0.7-3.0)	..	2.1 (0.5-8.7)	..
40-49	1.0 (0.4-2.1)	..	7.0 (1.7-28.2)	..
50-59	0.7 (0.3-1.9)	..	14.1 (3.4-57.7)	..
≥ 60	1.2 (0.4-3.4)	..	28.4 (6.9-118.0)	..
Sex and exposure group				
MSM	1.0 (0.7-1.6)	<0.0001	0.7 (0.5-1.1)	<0.0001
IDU	0.8 (0.5-1.3)	..	1.6 (1.1-2.5)	..
Not MSM, not IDU men	1.0	..	1.0	..
Not IDU women	0.2 (0.1-0.4)	..	0.3 (0.2-0.6)	..
Migration from sub-Saharan Africa	0.7 (0.3-1.4)	0.26	0.4 (0.2-0.9)	0.005
Hepatitis co-infection

SIR élevé pour populations transplantées et infectées par le VIH par rapport à la population générale



- Méta-analyse de 7 études HIV/SIDA (n=444 172) et 5 études de transplantations (n=31 977)
- Seul facteur en commun : l'immunodépression

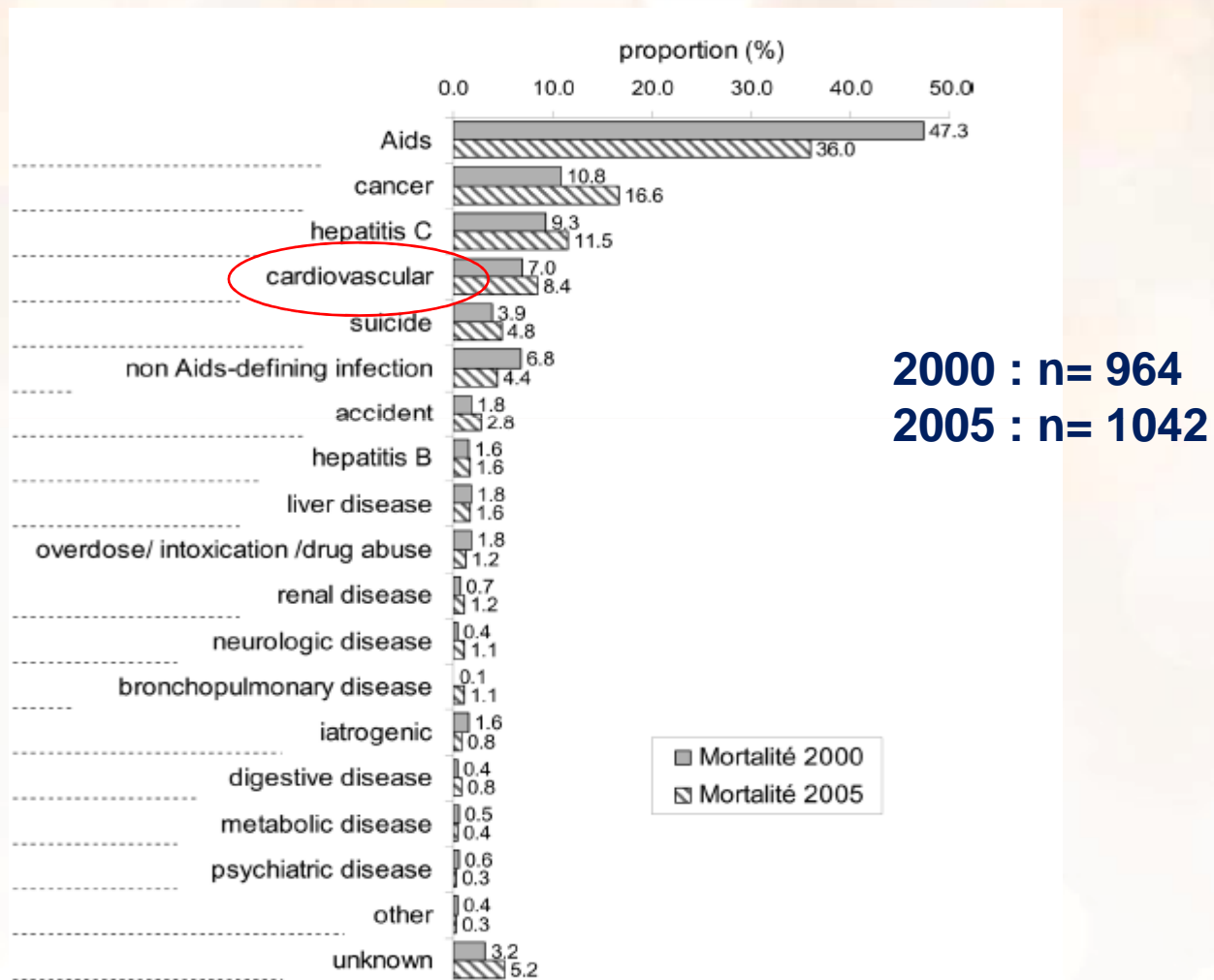
Caractéristiques des K pulmonaires dans la population infectée par le VIH : prolifération tumorale plus rapide ?

- Jeune (médiane de 45 ans/48 ans) (1) (7),
- Ratio H/F=9-10/1 (évolution?)
- Stade III-IV >75-90%
- Mauvais PS

	Tirelli n=36 (2)	Lavole n=44 (1)	Spano n=22 (3)	Brock n=92 (4)	Chatuverdi n=393 (5)	Frisch n=808 (6)	Makinson n=52 (7)
AdénoK (%)	39	52	36,5	48	28,1	28	71
Epidermoïde (%)	33	23	50	17	17,2	32	27
Stades I-II (%)	16	23	25	13	?	?	10
Stades III-IV (%)	84	77	75	86	?	?	90

(1) Lavole *Lung Cancer* 2006,; (2) Tirelli. *Cancer* 2000; (3) Spano *Med Oncol* 2004 ; (4) Brock *JAIDS* 2006 ; (5) Chaturvedi. *Aids* 2007 ; (6) Frisch *Jama* 2001 ; (7) Makinson XVIII IAC, 2010, Vienna, abstract TUPE0160

Causes de mortalité dans la population vivant avec le VIH : le « cardiovasculaire »



Le « cardiovasculaire » et tabagisme IDM surtout

- Tous les sujets vivant avec le VIH : risque intermédiaire
- SIR (ajusté âge et sexe) en France : 1,5 [95% IC (1,3-1,7)] par année d'exposition(1)
 - ♂ : 1,4 [95% IC (1,3-1,6)]
 - ♀ : 2,7 [95% IC (1,8-3,9)]
- Vieillesse vasculaire avancée de 15 ans environ chez 40,5% des sujets en coroscanner (n=162 patients) (2)

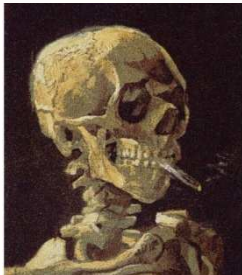
Age group (yr)	HIV			Non-HIV		
	PY (n) [%]	AMI (n)	Rate per 1000 PY (95% CI)	PY (n) [%]	AMI (n)	Rate per 1000 PY (95% CI)
18-34	6,452 (1,378) [38]	30	4.65 (3.00-6.30) ^a	1,212,521 (366,945) [34]	1,070	0.88 (0.83-0.94)
35-44	6,815 (1,591) [40]	69	10.13 (7.79-12.46) ^a	799,406 (207,401) [22]	2,669	3.34 (3.21-3.46)
45-54	2,775 (650) [16]	52	18.74 (13.85-23.62) ^a	678,358 (172,792) [19]	5,128	7.56 (7.36-7.76)
55-64	599 (155) [4]	20	33.39 (19.73-47.04) ^a	454,552 (123,830) [13]	6,719	14.78 (14.44-15.13)
65-74	219 (56) [1]	17	77.68 (46.86-108.49) ^a	364,570 (102,704) [10]	8,921	24.47 (23.98-24.96)
75-84	23 (4) [0]	1	43.63 (-30.43-117.68)	43,704 (21,568) [1]	1,594	36.47 (34.75-38.20)

(1) Lang AIDS 2010 (Cohorte française FHDH-ANRS CO4) (2) Guaraldi CID 2009 (3) Triant JCEM 2007

Facteurs associés à une morbi-mortalité cardiovasculaire accrue

- **effet propre du VIH et l'activation immunitaire**
 - Thrombogène et athérogène
 - Mécanismes inflammatoires et anti-inflammatoires dans la formation et la rupture de plaque
- **Insuffisance rénale**
- **Cocaïne et prises de toxiques**
- **Exposition aux ARV**
 - certains INTI ?
 - Inhibiteurs de protéases > 2 ans
- **↗ anomalies lipidiques: TG, Cht LDL et ↘ HDL**
- **Diabète plus fréquent sous ARV**
 - 11/1000 patients-années (SIRX4) (ANRS APROCO-COPILOTE)
 - Possible sd métabolique ou d'insulino-résistance, souvent associés à une lipodystrophie et/ou une HTA

TABAGISME : PREMIER FDR MODIFIABLE D'IDM



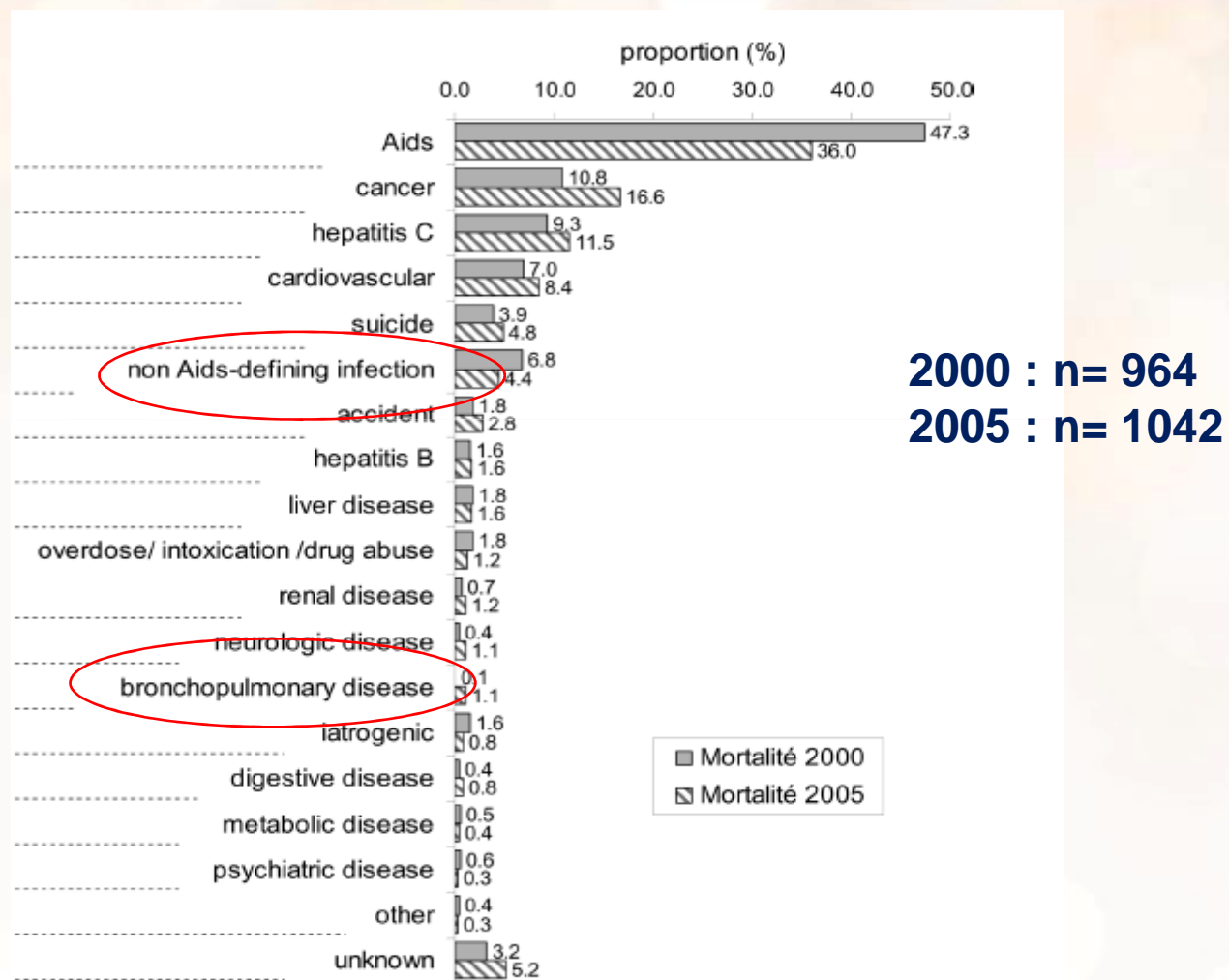
**The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. NEJM 2003
(n=23468 sujets inclus dans la cohorte D.A.D.)**

Morbi-mortalité cardiovasculaire et tabagisme

À quelle fréquence doit-on réaliser un bilan cardio-vasculaire ou une consultation cardiologique ? (AbIII)

- Tous les 6 mois : en prévention secondaire (ECG, consultation cardiologique).
- Tous les ans : chez un hypertendu, un diabétique (ECG, consultation cardiologique).
- Tous les 3 ans : en prévention primaire chez un sujet de plus de 50 ans présentant au moins 3 facteurs de risque au-delà du diabète (ECG, consultation cardiologique).

Causes de mortalité dans la population infectée par le VIH : les infections pulmonaires



Tabagisme et infections broncho-pulmonaires

Table 2. Factors associated with the hazard of bacterial pneumonia among HIV-infected patients in the era of cART.

Category	Sub-category	Univariate analysis (3336 patients/135 events) Incidence rates (% patients-years)				Multivariate analysis 3303 patients/135 events		
		N events	Patients-years	Incidence	95% CI	Hazard Ratio	95% CI	<i>P</i>
Tobacco smoking status								
	Current smokers	104	6546	15.9	[13.1–19.3]	1		
	Former smokers	12	1513	7.9	[4.2–14.9]	0.48	[0.26–0.90]	0.02
	Never smokers	19	3228	5.9	[3.5–10.0]	0.50	[0.29–0.86]	0.01
CD4+ lymphocyte count (cells/μL)								
	≥ 500	39	4941	7.9	[5.8–10.8]	1		
	[350–499]	20	2717	7.4	[3.9–13.7]	0.93	[0.54–1.60]	0.79
	200–349	38	2309	16.5	[9.5–28.4]	1.98	[1.25–3.15]	0.004
	<200	38	1317	28.8	[16.7–49.8]	2.98	[1.80–4.94]	<0.001

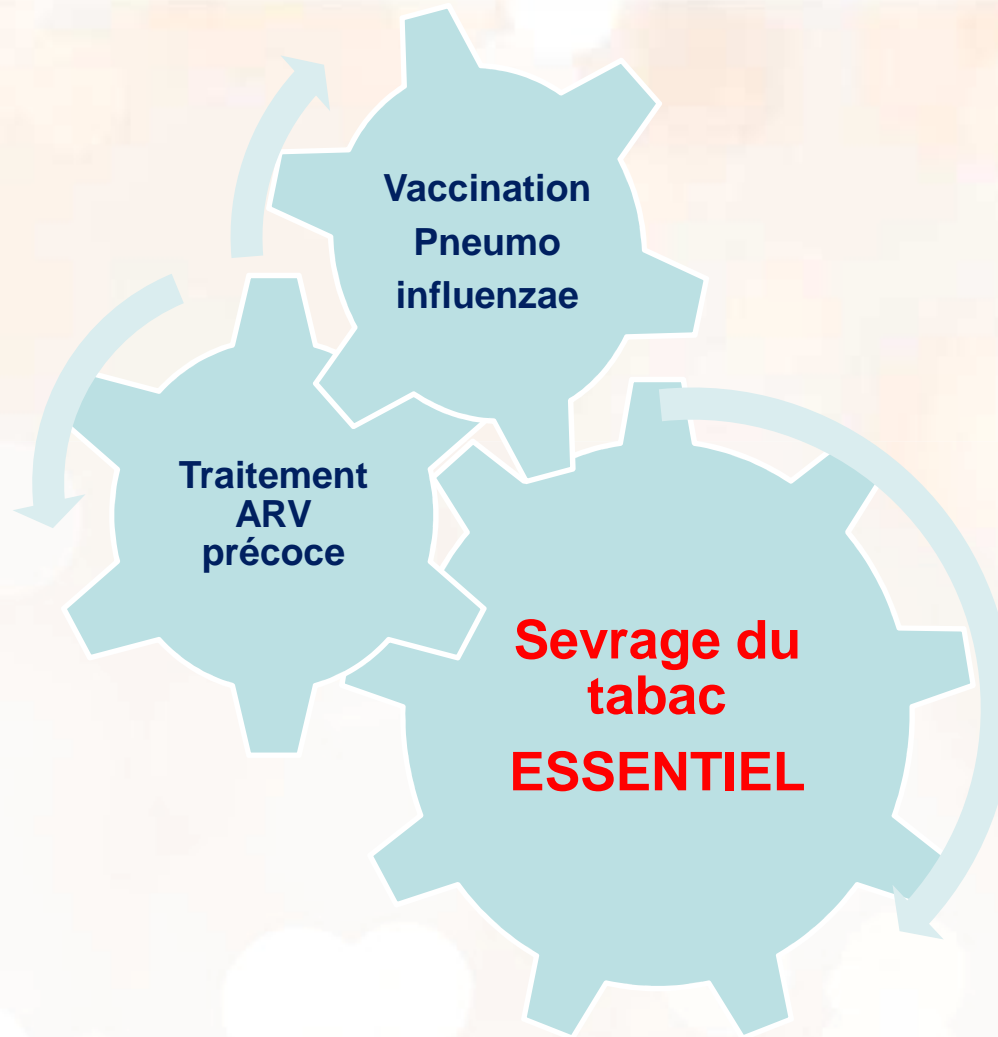
- **Cohorte ANRS CO3 Aquitaine**
 - ≥ 2 visites entre 2000 et 2007, 3336 sujets inclus, 135 pneumonies (certaines ou probables)
- **Autre FDR (analyse multivariée) : genre, âge, CV< ou ≥ 1000 copies/ml, UDIV**

Tabagisme, BPCO, emphysème et infection par le VIH

- **Infection par le VIH : FDR indépendant d'emphysème?**
 - Étude rétrospective cas (n=114, SIDA exclut)-témoin (n=44) (1) ajusté sur âge et tabagisme : 15% d'emphysème/2%
- **Infection par le VIH : FDR indépendant de BPCO ?**
 - Étude prospective, cohorte VIH (n=1014)/VIH négatif (n=713)(2)
 - Ajustement âge, tabagisme, OH, UDIV, ethnie
 - OR=1,47 [1,01-2.13]; p = 0.04

Tabagisme : FDR essentiel. Infection par le VIH : Facteur « facilitant »

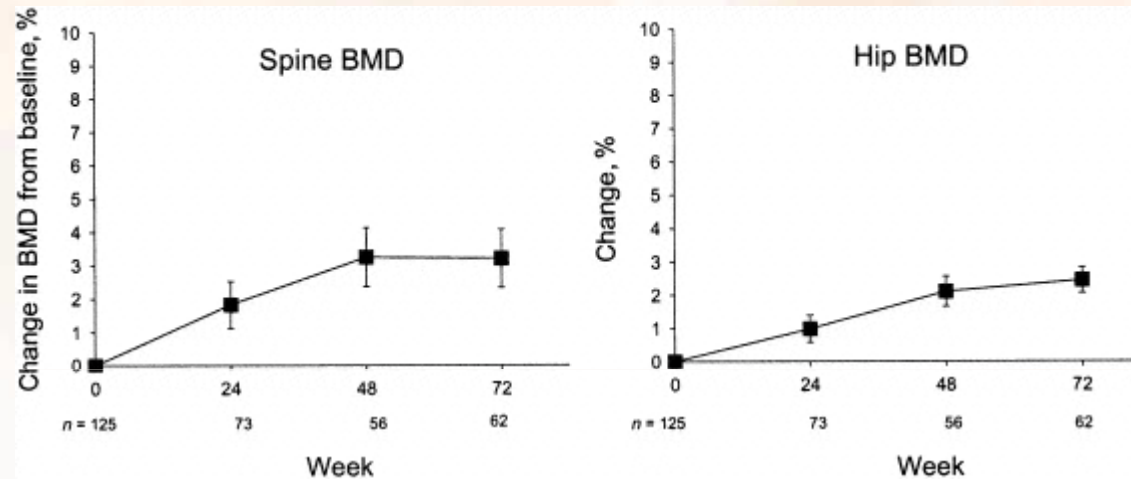
Prévention des infections bactériennes pulmonaires dans la population vivant avec le VIH



The background features a bokeh effect with soft, out-of-focus circles in shades of white and light orange. Two large, stylized orange swooshes, resembling brushstrokes or flames, curve across the top and bottom of the page. A semi-transparent white horizontal band is positioned behind the text.

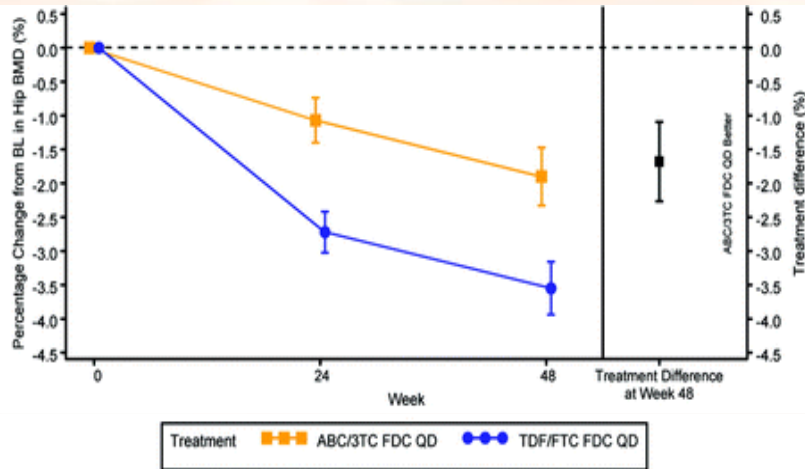
**Tabagisme et ostéoporose et personnes
vivant avec le VIH**

Ostéoporose : DMO dans une cohorte de 126 sujets vivant avec le VIH



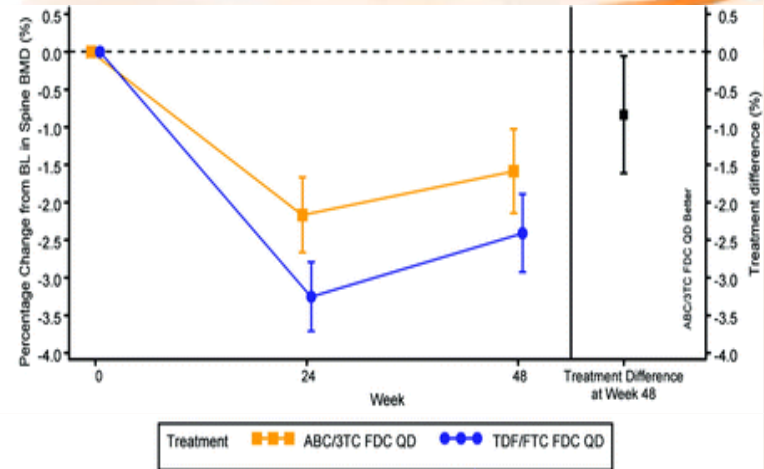
- **Ostéoporose ou ostéopénie à baseline : 57 sujets (46%) selon définition OMS**
- **Facteurs de risque associés à ostéopénie/ostéoporose à baseline : IMC, corticoïdes, tabagisme chronique et durée de l'infection par le VIH**

Ostéoporose : poursuite de la déminéralisation osseuse malgré ARV



Subjects at Visit

Visit	ABC/3TC FDC QD	TDF/FTC FDC QD
0	176	180
24	134	156
48	117	138



Subjects at Visit

Visit	ABC/3TC FDC QD	TDF/FTC FDC QD
0	182	183
24	141	165
48	125	143

- **The ASSERT study (étude randomisée)**
 - Accélération de la DMO à S48/J0 significative dans les 2 bras
 - Tenofovir : DMO plus marquée

Tabagisme=cofacteur de déminéralisation osseuse

Conclusion

- **Sevrage tabagique : objectif essentiel**
 - Impact direct sur certaines pathologies cancéreuses au pronostic sombre (cancer broncho-pulmonaires...) et sur les évènements cardiovasculaires
 - Fait partie de la prise en charge du vieillissement prématuré du sujet infecté par le VIH
- **Ce sevrage présente quelques particularités de prise en charge....**
 - Population cible particulière
 - Interactions médicamenteuses



Merci pour votre attention !

