

Utilisation de critères immuno-cliniques comme stratégie de dépistage de l'échec au traitement ARV en zone décentralisée

Lors de la 16^{ème} ICASA qui s'est tenue à Addis Abeba en décembre 2011, une présentation orale a été consacrée aux résultats d'une nouvelle étude cherchant à évaluer la valeur prédictive positive d'échec virologique d'un score immuno-clinique dans le contexte des pays à ressources limitées.

L'équipe de Patrice Kiuvu et coll.¹ a appliqué aux patients d'une région rurale du Lesotho un score prédictif d'échec thérapeutique basé sur des critères cliniques et immunologiques identifiés par L. Lynen sur une cohorte Cambodgienne². A ces différents critères, lorsqu'ils existent, sont associées des valeurs de 1 à 3 avec un score maximum de 10 (figure n° 1). D'après Lynen, les patients ayant un score < 2 ont une très faible probabilité d'être en échec thérapeutique et ne doivent pas être systématiquement switchés; ceux qui ont un score ≥ 5 sont fortement suspectés d'échec thérapeutique et doivent être switchés pour diminuer le risque de répliation sous traitement. Enfin, les patients présentant un score intermédiaire doivent bénéficier d'une mesure de charge virale pour décider de la conduite à tenir. Afin d'évaluer la

pertinence de ce score, l'équipe de Kiuvu l'a appliqué aux patients en situation d'échec et les a prélevé pour une mesure de charge virale.

Méthodologie

1 131 patients traités à M6 ont été inclus dans cette étude. Parmi eux, 134 patients en situation d'échec clinique ou immunologique selon les définitions OMS (soit 11,8% des patients suivis), étaient éligibles pour bénéficier de la charge virale et de l'application du score de Lynen. Cependant 13 patients sont décédés, 10 perdus de vue, et 7 ne sont pas revenus aboutissant à 104 patients prélevés,

parmi lesquels 9 prélèvements ont été perdus et 2 hémolysés témoignant des difficultés inhérentes à l'acheminement des prélèvements. Au total, ce sont donc 93 résultats de charge virale qui ont été finalement obtenus (représentant 89% des patients en échec clinique et immunologique). Pour ces 93 patients, les résultats de charge virale ont alors été croisés avec le score prédictif d'échec thérapeutique basés sur les critères clinique et immunologique de Lynen.

Résultats

En tout, 66 des patients en situation d'échec clinique ou immunologique selon

Figure 1 - Score prédictif d'échec thérapeutique d'après Lynen and al.

PREDICTOR	Score if condition is present
Adherence < 95% (using visual analogue scale)	3
CD4 below baseline	1
CD4 > 25% decrease from peak	1
CD4 >50% decrease from peak	1
CD4 < 100 after 12 months of ART	1
Prior ART exposure	1
Haemoglobin drop ≥ 1 g/dl	1
New onset or recurrent papularpruritic eruption	1
Maximum SCORE (Sum)	10

Alain Akonde,
Souleymanou Mahamadou,
Rémi Lefrançois,
Solthis

les définitions de l’OMS avaient une charge virale détectable (définie par un seuil \geq à 40 cp/ml). Celle-ci était comprise entre 40-339 copies/ml pour 13 d’entre eux, entre 400-4 999 copies/ml pour 5, et \geq 5 000 copies/ml pour 48. A contrario, 27 de ces patients avaient donc une charge virale indétectable.

Parmi les 48 patients ayant une CV $>$ 5 000 copies, 8 (17 %) sont décédés dans les quatre semaines suivant le switch en 2^{ème} ligne (OR 4.3 [0.97 -19.11]).

En ce qui concerne le croisement du score prédictif d’échec thérapeutique avec les résultats de la charge virale (figure n°2), un score \geq 5 (20 patients

sur 93) était prédictif d’une charge virale supérieure à 40 copies/ml dans 100 % des cas; alors qu’un score \geq 6 avait une valeur prédictive positive à 100 % d’un résultat de charge virale \geq 5 000, correspondant au seuil de passage en deuxième ligne recommandé par l’OMS.

Redoubler d’efforts

La charge virale constitue l’examen biologique de référence de l’échec virologique et le plus à même de guider le clinicien pour le changement d’un traitement ARV.

Lorsque la charge virale n’est pas accessible, particulièrement dans le contexte des pays à ressources limitées, l’aide

d’un score prédictif d’échec thérapeutique basé sur des critères cliniques et immunologiques, sous réserve d’études supplémentaires avec un échantillon plus important, peut être un outil de gestion des échecs thérapeutiques. Dans l’étude présentée par Kiuvu and al., un score \geq 5 est prédictif à 100 % d’échec virologique (seuil \geq à 40 cp/ml). L’application de ce score aurait permis d’éviter la réalisation d’une charge virale pour 20 patients en situation d’échec immuno-clinique (21.5 % des cas). Mais une telle étude, où la charge virale n’a d’ailleurs pas été contrôlée par un deuxième prélèvement conformément aux recommandations OMS, montre surtout que près de 80 % des patients en situation d’échec clinique ou immunologique doivent absolument bénéficier du dosage de la charge virale pour décider du passage en deuxième ligne.

Il est important donc de redoubler les efforts pour rendre l’accès à la charge virale le plus large possible. A terme, cela se concrétisera par la mise au point d’appareils « point of care », par le renforcement des conditions matérielles et financières des laboratoires nationaux

Figure 2 - Correspondance entre Score de Lynen et résultat de charge virale

Score	n=93	VL \geq 40 cp/ml	VL \geq 5000 cp/ml
\geq 1	93	70%	51%
\geq 2	91	71%	51,60%
\geq 3	74	72,90%	58%
\geq 4	42	80%	71%
\geq 5	20	100%	90%
\geq 6	14	100%	100%
\geq 7	7	100%	100%
\geq 8	3	100%	100%

et par l'ouverture du marché international de la charge virale à des nouveaux opérateurs. □

1 - Patrice Kiuvu et coll. Viral Load Testing, Rate of Viral Failure among Patients with Immunological or Clinical Failure and Positive Predictive Value of a Clinical Score - Experience from Rural Lesotho. Présentation ICASA 2011.

2 - Lynen L, An S, Koole O, Thai S, Ros S, De Munter P, Sculier D, Arnould L, Fransen K, Menten J, Boelaert M, Van den Ende J, Colebunders R. An algorithm to optimize viral load testing in HIV-positive patients with suspected first-line antiretroviral therapy failure in Cambodia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009, 52:40-48.

3 - World Health Organization. World Health Organization Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents-recommendations for a public health approach. 2010 Revision.

4 - Reynolds SJ, et al. Failure of immunologic criteria to appropriately identify antiretroviral treatment failure in Uganda. *AIDS* 2009; 23(6):697-700.

5 - World Health Organization. World Health Organization Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents-recommendations for a public health approach. 2006 Revision.

6 - Van Oosterhout JJ, Brown L, Weigel R, Kumwenda JJ, Mzinganjira D, Saukila N, Mhango B, Hartung T, Phiri S, Hosseinipour MC. Diagnosis of antiretroviral therapy failure in Malawi: poor performance of clinical and immunological WHO criteria. *Trop Med Int Health* 2009; 14(8):856-61. Epub 2009 Jun 22.

7 - Hosseinipour MC, Schechter M. Monitoring antiretroviral therapy in resource-limited settings: balancing clinical care, technology, and human resources. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2010 Aug;17(3):168-74.

8 - Mee P, Fielding KL, Charalambous S, Churchyard GJ, Grant AD. Evaluation of the WHO criteria for antiretroviral treatment failure among adults in South Africa. *AIDS* 2008; 22(15):1971-7.

9 - Les switch tardifs augmentent la mortalité et la morbidité (MSF cohort, Pujades, CROI 2010)

La charge virale dans le suivi des patients sous traitement

Le traitement ARV a pour objectif de maintenir la charge virale VIH indétectable afin de permettre la restauration progressive de l'immunité.

Au cours de la prise en charge des patients séropositifs, deux examens biologiques sont plus particulièrement utiles au clinicien :

– La valeur des CD4, qui reflète l'immunité du patient et constitue le principal critère sur lequel se baser pour débiter un traitement ARV³. Mais si le dosage régulier des CD4 pendant le suivi thérapeutique est utile, pouvant révéler un échec immunologique, il ne suffit pas à identifier formellement tous les échecs thérapeutiques⁴.

– La quantification de la charge virale VIH permet de suspecter précocement une mauvaise observance, de détecter les échecs virologiques et de préserver les options ultérieures en guidant le clinicien vers une modification rapide du traitement antirétroviral. Cette approche, rarement disponible en pratique dans les pays en voie de développement (PVD), est néanmoins recommandée par l'OMS³.

Cependant, la réalisation de la charge virale a un coût important (en infrastructures, en ressources humaines, en approvisionnement d'intrants, en maintenance...) qui n'est pas toujours réalisable dans le contexte des pays du sud, particulièrement en zones décentralisées. Dans ce cas, des procédures d'acheminements groupés des prélèvements vers le site de charge virale le plus proche peuvent être réalisées, mais du temps précieux est souvent perdu entre

le prélèvement et la réception des résultats, du fait du délai nécessaire à l'acheminement ou à la réalisation des tests. Par ailleurs, des erreurs techniques (prélèvements hémolysés, insuffisants, ou perdus en route...) contribuent à décourager les médecins et les malades.

Consciente de ces limites, l'OMS avait élaboré des critères de diagnostic de l'échec de la première ligne sur des arguments cliniques et immunologiques en l'absence de la charge virale⁵.

Ces critères ont été évalués dans le contexte de pays à faibles ressources par différentes équipes, aboutissant souvent à un changement ou bien trop précoce ou inutile, ou bien trop tardif de la première vers la seconde ligne entraînant l'accumulation de résistances^{6,7}. Une étude menée en Afrique du Sud⁸ a ainsi évalué la sensibilité respective des critères immunologiques et cliniques à 21% et 15% et leur spécificité à 95% et 88%. Or une modification trop tardive du traitement ARV entraîne l'augmentation de la morbidité et de la mortalité⁹. ■