

Revue critique
de l'actualité scientifique internationale
sur le VIH
et les virus des hépatites

n°65 - mai 98

AZT-3TC

Amélioration de la survie avec des associations d'analogues nucléosidiques

Véronique Joly

Service de médecine interne, Hôpital Bichat (Paris)

Improved survival among HIV infected individuals following initiation of antiretroviral therapy

Hogg R.S.,
Heath K.V.,
Yip B, Craib K.,
O'Saughnessy M.V.,
Schechter M.T.,
Montaner J.
JAMA, 1998,
279, 6, 450-454

Cette étude comparant l'évolution clinique des patients traités par différentes bithérapies nucléosidiques montre un avantage de l'association AZT/3TC par rapport aux autres traitements. Cependant, il s'agit d'une étude de population et non d'un essai randomisé.

L'intérêt des associations d'antirétroviraux pour améliorer la survie des patients infectés par le VIH a été mis en évidence au cours de différents essais cliniques (1, 2).

Le but de cette étude est d'évaluer l'impact des thérapeutiques antirétrovirales sur la survie des patients dans le cadre du suivi standard, indépendamment de tout essai thérapeutique.

Le "Drug Treatment Program", initié au Canada dans la province de Colombie-Britannique, permet de fournir gratuitement un traitement antirétroviral aux patients infectés par le VIH. Grâce à la distribution centralisée des médicaments, il est aisé de recenser les prescriptions. Celles-ci s'appuient sur des recommandations régulièrement actualisées diffusées à l'ensemble des prescripteurs. Chaque traitement antirétroviral doit être validé par un praticien qualifié avant d'être débuté. Une information écrite résumant l'évolution clinique du patient est rédigée une fois par an par le clinicien ayant ce patient en charge.

La population étudiée correspond aux patients ayant reçu entre octobre 1992 et juin 1996 une première prescription de traitement antirétroviral et ayant moins de 350 lymphocytes CD4/mm³. Les sujets se répartissent en 2 groupes: ERA-I (traitement par AZT, ddI et/ou ddC en première intention) et ERA-II (d4T ou 3TC en première intention). 1687 sujets ont débuté un traitement antirétroviral entre octobre 1992 et juin 1996. 1178 sujets ont été retenus pour l'analyse (951 ERA-I et 227 ERA-II). 473 sujets du groupe ERA-I ont subi une modification de leur traitement pour un traitement du type ERA-II (comportant 3TC ou/et d4T), mais l'analyse a été faite selon le groupe initial de traitement.

Dans le groupe ERA-I, 51 % des sujets ont reçu initialement une monothérapie (AZT dans 86 % des cas), 28 % une bithérapie par AZT/ddI et 21 % une bithérapie par AZT/ddC. Dans le groupe ERA-II, 90 % des sujets ont reçu un traitement initial par AZT/3TC. Environ 25 % des patients étaient au stade sida à l'inclusion dans les 2 groupes.

La mortalité est réduite significativement dans le groupe ERA-II par rapport au groupe ERA-I (10 % versus 17,1 %). En restreignant l'analyse aux sujets qui reçoivent d'emblée une bithérapie nucléosidique et après ajustement sur d'autres variables pronostiques (stade clinique, nombre de CD4, prophylaxie anti-pneumocystose ou anti-mycobactérie

atypique), la mortalité reste 1,73 fois plus élevée dans le groupe ERA-I que dans le groupe ERA-II. La différence entre les 2 groupes persiste de façon très significative si on évalue la mortalité et la survenue d'un premier événement définissant le sida.

Ces résultats suggèrent une supériorité de l'association AZT/3TC par rapport aux autres bithérapies nucléosidiques. Ces données sont en accord avec celles de l'essai CAESAR qui avait montré une réduction de 55 % de la progression vers le sida ou la mort quand le 3TC était ajouté au traitement antirétroviral en cours. Cependant, cette étude reste une étude de population qui ne permet pas de tirer des conclusions aussi formelles qu'un essai comparatif randomisé. Si l'analyse est ajustée sur un certain nombre de variables, la charge virale n'est pas prise en compte alors qu'elle représente un facteur pronostique majeur. Les patients du groupe ERA-I recevant une bithérapie à l'époque où ce type de traitement n'était pas largement diffusé ne sont peut-être pas strictement comparables aux patients traités par bithérapie quelques mois plus tard (groupe ERA-II), même si cela n'apparaît pas sur les paramètres analysés avant traitement. Enfin, il n'y a pas de sous-analyse comparant AZT/3TC à AZT/ddI ou AZT/ddC; or, les résultats de l'essai Delta suggèrent que la bithérapie AZT/ddC pourrait être moins active que la bithérapie AZT/ddI.

L'activité antivirale puissante du 3TC est incontestable, mais elle reste limitée par l'émergence rapide de virus résistant. Cette molécule ne doit être utilisée qu'au sein d'une trithérapie permettant de limiter le plus possible l'émergence de virus résistants en contrôlant la réplication virale.

1 - Delta Coordinating Committee

« Delta: a randomized double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals »

Lancet, 1996, 348, 283-291

2 - Hammer SM, Squires KE, Hughes MD et al.

« A controlled trial of 2 nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less »

N Engl J Med, 1997, 337, 725-733