



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

n°113 - décembre/janvier 04

VIH - CANADA

L'impact de la persistance de l'usage de drogue sur la réponse virologique

Anne-Déborah Bouhnik

ORS Paca, Inserm U 379 (Marseille)

**Impaired
virologic
response to
highly
antiretroviral
therapy
associated
with ongoing
injection drug
use**

Palepu A.,
Tyndall M.,
Yip B.,
O'Shaughnessy
M.V., Hogg
R.S., Montaner
J.S.G.
Palepu A.,
Tyndall M.,
Yip B.,
O'Shaughnessy
M.V., Hogg
R.S., Montaner
J.S.G.

L'étude d'A. Palepu parue dans *Journal of Aids* montre que les injecteurs actifs de drogue ont moins de chance que les ex-injecteurs et les non-injecteurs d'atteindre le succès virologique

sous traitement antirétroviral, sans que l'adhérence puisse être retenue comme facteur explicatif principal.

La mise sous multithérapie nécessite un haut niveau d'adhérence à des combinaisons thérapeutiques parfois complexes, pour l'instant prescrites à vie. La population des usagers de drogue par voie intraveineuse a souvent été perçue *a priori* comme non-observante par les médecins, même si une étude canadienne d'Anita Palepu et coll. a montré en 2001 que les anciens toxicomanes avaient la même chance de répondre au traitement antirétroviral que des patients non-toxicomanes¹. Une étude du même groupe publiée récemment dans *Journal of AIDS* propose d'étudier l'impact de l'utilisation de drogue par injection, passée ou récente, sur la réponse virologique aux multithérapies.

Dans cette étude les patients ont été recrutés au *British Columbia Centre for Excellence in HIV/AIDS Drug Treatment Program*. Ce programme permet l'accès gratuit aux traitements antirétroviraux à tout patient éligible, selon les recommandations de bonnes pratiques adoptées par le *Therapeutic Guidelines Committee*. A chaque inclusion dans l'étude, le médecin remplit un questionnaire contenant des informations relatives au patient (caractéristiques socio-démographiques, groupe de transmission, comportements à risque) et des informations médicales. Par la suite, la charge virale est mesurée 4 semaines après le début du traitement, puis tous les trois mois.

L'analyse a porté sur les patients naïfs de traitements antirétroviraux qui ont commencé une multithérapie entre le 1^{er} août 1996 et le 31 décembre 2000. Les mesures de charge virale ont été suivies jusqu'au 1^{er} mars 2002.

Le statut d'usager de drogue injecteur a été défini en fonction des caractéristiques du patient au moment de la mise sous traitement. Les patients ont été classés en usagers actifs de drogue par voie intraveineuse (UDVI), anciens injecteurs (ex-UDVI), et non-usagers de drogue par voie intraveineuse.

L'adhérence a été mesurée en utilisant les données de renouvellement des prescriptions, par le rapport entre le nombre de jours pour lesquels des médicaments ont été délivrés et le nombre de jours de suivi de la première année. Deux types de combinaisons ont été prescrites de façon non aléatoire : 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) + 1 inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ou 2 inhibiteurs nucléosidiques

de la transcriptase inverse + 1 inhibiteur de protéase (IP). Une bonne réponse virologique a été définie comme l'obtention de deux points consécutifs de charge virale en-dessous de 500 copies/ml après le début du traitement. Ce seuil a été choisi car il était le seul critère disponible pour tous les patients au moment où l'étude a été entreprise. 578 patients ont été mis sous multithérapie en première intention durant la période d'étude et avaient des données complètes à l'inclusion. Parmi eux, 78 (13%) étaient UDVI au début du traitement, 96 (17%) étaient ex-UDVI et 404 (70%) n'avaient jamais été usagers de drogue. Leur niveau moyen d'adhérence était respectivement de 76,9%, 81,5% et 91,6%. La durée de traitement à la fin du suivi était plus courte chez les UDVI par rapport aux ex-UDVI, et aux non-toxicomanes (durées médianes respectives : 28 mois, 35 mois et 39 mois, $p=0,0001$). Parmi ces 578 patients, 514 ont eu une bonne réponse virologique au cours du suivi.

La distribution entre les trois groupes diffère entre les patients ayant une bonne réponse virologique et les autres patients : parmi les premiers, on trouve une plus grande proportion de non-injecteurs (73,5%), et une moins grande proportion d'ex-UDVI (15,8%) et d'UDVI (10,7%) (*versus* respectivement 40,7% 23,4% et 35,9% chez les patients n'ayant pas une bonne réponse virologique - $p=0,001$). Les premiers avaient également une charge virale initiale plus faible, ont reçu plus souvent une combinaison thérapeutique incluant 1 INNTI, étaient sous traitement depuis plus longtemps et avaient un niveau d'adhérence plus élevé.

L'analyse multivariée montre que les UDVI avaient 3 fois moins de chances d'avoir une bonne réponse virologique que les non-UDVI (OR=0,30 IC (95%)=[0,13-0,67]), indépendamment des autres facteurs significativement associés : l'adhérence (OR=1,23 [1,08-1,39]), le niveau de charge virale initiale (OR=2,54 [1,42-4,67]), la présence d'un INNTI dans la combinaison thérapeutique (OR=4,57 [1,94-11,2]), et la durée de mise sous traitement (OR=1,11 [1,08-1,15]). En revanche, les anciens usagers n'étaient pas différents des non-usagers (OR=0,56 [0,2-1,34]).

Par ailleurs, des analyses séparées entre les ex-UDVI et les non-usagers d'une part, et les UDVI d'autre part ont été menées en raison d'une interaction entre l'adhérence et le

statut d'usager de drogue.

Chez les patients ex-UDVI et les non-usagers, les facteurs indépendamment associés à une bonne réponse virologique restaient l'adhérence, le niveau de charge virale initiale, la présence d'un INNTI dans la combinaison thérapeutique, et la durée de mise sous traitement.

Chez les UDVI, les mêmes facteurs étaient associés sauf l'adhérence. Les auteurs en concluent que la mesure de l'adhérence sur la base de la délivrance des médicaments n'est pas pertinente dans ce groupe contrairement à d'autres populations.

Cet article montre donc que les UDVI ont moins de chances d'atteindre le succès virologique, défini comme deux points consécutifs de charge virale en dessous de 500 copies/ml, mais que les anciens usagers se comportent face au traitement comme des personnes qui n'ont jamais été toxicomanes. Ce résultat peut provenir d'une moins bonne adhérence au traitement, ce qui n'est pas vérifié ici puisque l'on ne trouve pas d'association entre adhérence et succès virologique. La mesure de l'adhérence utilisée dans cette étude ne tient pas compte de la prise effective du traitement, mais repose sur la délivrance. Ce type d'approximation de la mesure de l'adhérence a déjà été utilisé dans d'autres articles² ; il n'est peut-être cependant pas adapté pour tous les types de populations. D'autres mesures d'adhérence se sont par ailleurs révélées efficaces chez les UDVI, notamment l'adhérence auto-déclarée. Il aurait donc été intéressant d'étudier le lien entre réponse virologique et usage de drogue en utilisant d'autres mesures de l'adhérence thérapeutique. Par ailleurs, d'autres facteurs non mesurés ici, mais connus comme pouvant jouer un rôle sur l'adhérence chez les patients injecteurs, auraient peut-être pu apporter des éléments de réponse, notamment la consommation d'alcool ou la symptomatologie dépressive.

Chez les patients actuels ou anciens usagers de drogue, il n'est pas fait mention des traitements de substitution. Pourtant, l'analyse de la cohorte MANIF 2000 de patients séropositifs infectés par usage de drogue montre le rôle favorable de la substitution par buprénorphine sur l'adhérence aux multithérapies³.

Enfin, le statut d'usager de drogue est mesuré à l'initiation du traitement, or il peut évoluer au cours du temps. De plus le

statut de consommateur de drogue par injection n'est pas défini clairement dans l'article : on ne sait pas si ce qui distingue le groupe des UDVI des ex-UDVI est l'abandon de l'injection ou l'abandon de la consommation de drogues illicites, ou encore si dans le contexte de Vancouver les deux notions se recoupent entièrement. En France ces notions sont distinctes, et dans les données de la cohorte MANIF 2000, l'arrêt de l'injection est notamment associé à la mise sous traitement antirétroviral⁴. Les auteurs rappellent que d'autres études ont montré un changement dans l'adhérence au traitement aussi bien quand les usagers de drogue arrêtent de consommer que quand d'ex-usagers reprennent l'usage de drogues illicites.

Les auteurs discutent également la confusion liée au régime thérapeutique qui a pu être choisi par le médecin en fonction du comportement du patient afin de favoriser l'observance.

En conclusion, le mérite de cette étude est d'avoir montré que les patients toxicomanes par injection ont plus de difficultés à atteindre le succès virologique que les autres patients. Les facteurs qui affectent l'adhérence chez ces patients sont complexes, et se cumulent souvent avec une situation sociale plus précaire⁵. Cependant, l'adhérence n'est peut-être pas la seule dimension à considérer, et cette question reste un enjeu de santé publique majeur qui doit faire l'objet d'études plus approfondies.

Les points clés

Selon une étude menée dans la province canadienne de Colombie-Britannique, dans le cadre d'un programme d'accès gratuit aux HAART, les injecteurs actifs ont plus de difficultés à atteindre le succès virologique que les patients ex-injecteurs et les patients n'ayant jamais été injecteurs.

La mesure de l'adhérence thérapeutique via les renouvellements de prescription ne semble pas adaptée à la population des usagers de drogue actifs. La mesure de l'adhérence doit tenir compte du type de population concernée et ne peut pas être la même

pour tous.

Le lien entre réponse virologique, adhérence thérapeutique et usage de drogue doit faire l'objet d'études plus approfondies, qui tiennent compte notamment de l'impact de la substitution et de l'évolution des comportements des patients.

1 - Palepu A et al.

"Factors associated with the response to antiretroviral therapy among HIV-infected patients with and without history of injection drug use"
AIDS, 2001, 15, 423-4

2 - Low-Beer S et al.

"Adherence to triple therapy and viral load response"
J AIDS, 2000, 23, 360-1

3 - Moatti JP et al.

"Adherence to HAART in French HIV-infected injecting druguser : the contribution of buprenorphine drug maintenance treatment. The Manif 2000 study group"
AIDS, 2000, 14, 151-5

4 - Bouhnik AD et al.

"Drug injection cessation among HIV-infected injecting drug users"
Addictive behaviors, 2004 (sous presse)

5 - Bouhnik AD et al.

"Non adherence among HIV-infected injecting drug users : the impact of social instability"
J AIDS, 2002, 31, S149-53